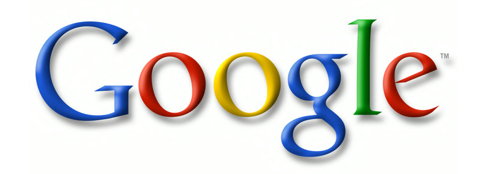
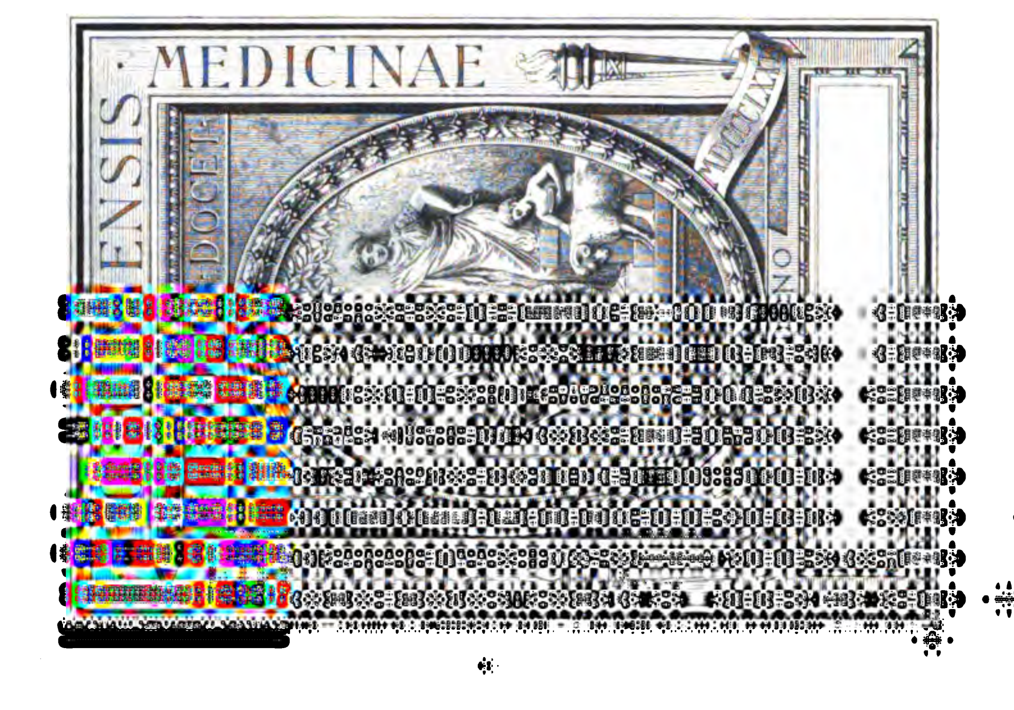
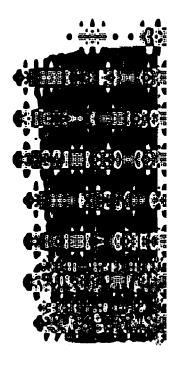



ENSIS · MEDICINAE
DOCET
NO



[illegible]LBLATT

[illegible]r

[illegible]d Pathologische Anatomie

[illegible]es Organ
[illegible]logischen Gesellschaft

[illegible]det von

[illegible]. Ziegler

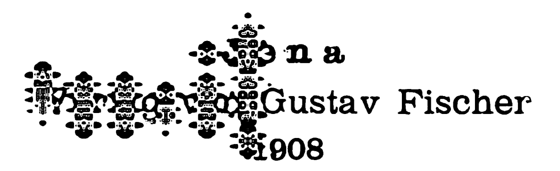
[illegible]logie und der pathologischen Anatomie
[illegible]burg i. B.

[illegible]iert von

[illegible] B. Schmidt

[illegible]ischen Anatomie in Zürich.

[illegible] zum XIX. Bande



[illegible]na
[illegible]Gustav Fischer
[illegible]908

...ngen

...n

...Gesellschaft



...orstandes

...itigen Schriftführer

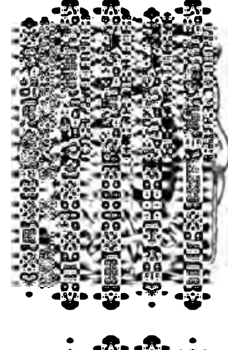
...resden

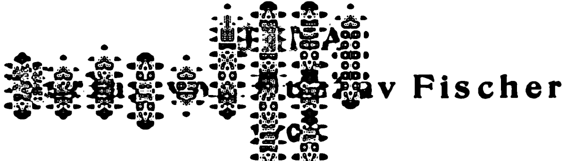
...ng

...25. April 1908

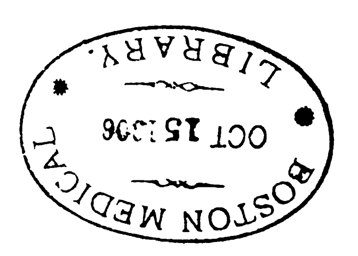
...8

...ren im Text





...v Fischer



10778

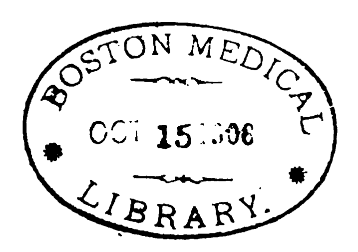
Inhaltsverzeichnis.

I.—III. Sitzung.

IV. Sitzung.

V. Sitzung.

VI. Sitzung.



Zwölfte Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Kiel 1908.

I.—III. Sitzung.

I.

Vorsitzender Herr Heller-Kiel:

Hochgeehrte Herren! Sie haben mir die große Ehre erwiesen, mich für dieses Jahr zum Vorsitzenden zu wählen. Dadurch ist mir zugleich die schwierige Aufgabe gestellt, die erste Tagung nach der Trennung von der Deutschen Naturforscher- und Aerzte-Tagung vorzubereiten und durchzuführen. Lange haben viele von uns der Trennung widerstrebt; aber die Gewalt der Tatsachen war mächtiger. Die Menge des von uns zu behandelnden eigenen wissenschaftlichen Stoffes war so gewachsen, daß wir nicht mehr in der Lage waren, an den Verhandlungen anderer uns nahestehender Abteilungen teilzunehmen. Nur zeitlich und örtlich waren wir mit ihnen verbunden, tatsächlich isoliert. Wir waren gezwungen, dem Vorbilde der Anatomen, Chirurgen, inneren Mediziner etc., welche sich längst eigene Tagungen geschaffen, zu folgen.

Während sonst die Geschäftsleitung des Naturforschertages das meiste Aeußere der Tagung für uns mitgestaltete, müssen wir jetzt alles selbst schaffen; Erfahrungen müssen gesammelt werden, Mißgriffe können nicht ausbleiben; ich muß deshalb um Ihre gütige Nachsicht bei diesem ersten Versuche bitten.

Ich habe die Ehre, Sie in meinem neuen Institute zu begrüßen, das nach 35 Jahren meiner hiesigen Wirksamkeit in dem kleinen engen Häuschen endlich ein dem großen Materiale, der Zahl der Studierenden, sowie den so stark gewachsenen Aufgaben eines solchen Institutes entsprechendes Heim gefunden hat. Gerne hätte ich noch ein Jahr Schonzeit gehabt, denn noch ist seine innere Ausstattung nicht vollendet.

Meiner Vorgänger an diesem Platze geziemt es sich hier zu gedenken.

Ferdinand Weber wurde 1851 als erster Professor der pathologischen Anatomie angestellt, einer der ersten an den deutschen Universitäten. Er ist der erste Beschreiber der „weißen Pneumonie“. Seine zwei Hefte „Beiträge zur pathologischen Anatomie der Neugeborenen“ sind noch heute lesenswert. Er erlebte nicht mehr die Enttäuschung, daß der geplante stattliche Bau, welcher Physiologie und pathologische

Anatomie aufnehmen sollte, in der Ausführung zu zwei kleinen Zimmern, Dachboden und Keller, zusammenschrumpfte.

Ihm folgte 1861 Wilhelm Müller, der jedoch schon 1863 einem Rufe nach Jena folgte. Auch A. Colberg, dem feinsinnigen Forscher, der ihm 1864 folgte, war nur eine kurze Wirksamkeit beschieden; er starb 1868. Sein Nachfolger Julius Cohnheim, der eine Reihe seiner experimentellen Arbeiten hier vollendete, siedelte bereits 1872 nach Breslau über.

Colberg und Cohnheim hatten an das Häuschen je ein Zimmer angeflickt. Sehr schwer war es mir, dem Anfänger, nach so berühmtem Vorgänger die völlige Unbrauchbarkeit des bestehenden Institutes zur Anerkennung zu bringen. Aber nur dem augenblicklichen Notstande wurde endlich 1876 durch einen Neubau für 68000 M. (Ausstattung eingeschlossen) abgeholfen. Mehr zu erreichen war unmöglich. Der damalige Referent im Unterrichtsministerium, Herr Geheimrat Knerk, hatte auf unsere Vorstellung, daß für Zuwachs zu sorgen sei, erwidert: „Meine Herren, ich gebe Ihnen mein Ehrenwort, Kiel wird nie mehr als 200 Studenten haben“. Als Kiel dann 1900 mehr als 1000 Studenten und fast 500 Mediziner zählte, hatte er sich durch den Tod dem Beim-Worte-nehmen entzogen.

Sofort nach der Fertigstellung war das Institut wieder überfüllt; aber erst 1886 gelang es durch Anbau eines größeren Hör- und Mikroskopiersaales etwas Abhilfe zu schaffen.

Den immer unerträglicher werdenden Zuständen gegenüber gelang es 1899, die prinzipielle Zustimmung zu einem Neubau zu erlangen. Aber „nonum prematur in annum“ gilt nicht nur von Büchern. Zu Anfang des verflossenen Wintersemesters hastig bezogen, leidet es noch an den Kinderkrankheiten. Ich bitte auch hier um nachsichtige Beurteilung manches noch Unvollendeten.

Meine Sorge, diese erste selbständige Tagung könne aus Mangel an Beteiligung mißglücken, war unnötig; reiches und wichtiges Material steht zur Verhandlung. Drei Referate und über 60 Vorträge und Demonstrationen stehen auf der Tagesordnung. Selbstbeschränkung jedes einzelnen ist nötig; es mußten die Vorträge nach Gruppen zusammengefaßt werden; so kommt mancher, der sehr spät oder zu spät sich gemeldet, an frühere Stelle, Rücksicht auf die Nachfolgenden ist Pflicht. Ich bitte im voraus um Entschuldigung, wenn ich meine Pflicht als Vorsitzender, die Vorschriften strenge zu handhaben, erfülle. Sie gewähren für die Vorträge 20 Minuten, für Diskussionsbemerkungen 5 Minuten.

Zweier Verluste durch den Tod habe ich noch zu gedenken, des Herrn Professor Thierfelder in Rostock und Herrn Professor Lassar in Berlin. In den Verhandlungen wird ein Nekrolog gegeben werden.

Ich eröffne nun die Tagung und spreche zuerst den drei Herren Referenten den Dank der Gesellschaft für ihre Bereitwilligkeit, die schwierige Aufgabe zu übernehmen, aus; besonders aber drängt es mich, den Herren Geheimrat Ehrlich und Professor Apolant für ihre liebenswürdige Bereitwilligkeit unseren Dank auszusprechen, uns aus der Notlage zu retten, in die wir dadurch versetzt waren, daß Herr Professor Jensen-Kopenhagen durch unerwartete amtliche Verpflichtungen genötigt war, seine Zusage zurückzuziehen.

Ich bitte nun zunächst Herrn Professor Apolant um sein Referat.

II.

Herr Apolant-Frankfurt a. M.:

I. Referat über die Genese des Carcinoms.

Meine Herren! In der Tatsache, daß auch Vertreter der experimentellen Geschwulstlehre von dem Herrn Vorsitzenden den Auftrag zu einem Referat über die Carcinomgenese erhalten haben, darf ich nicht nur den Wunsch erblicken, die Diskussion über dieses Thema auf eine möglichst breite Grundlage gestellt zu sehen, sondern zugleich auch ein erfreuliches Zeichen dafür, daß die bisherigen Ergebnisse der experimentellen Forschung auch von den pathologischen Anatomen für geeignet gehalten werden, zur Klärung der wichtigen Frage beizutragen.

Es ist keineswegs bloß eine Verschiedenheit der Methodik, welche die neue Richtung von der alten unterscheidet, denn die Tieronkologie, wie sie sich im letzten Dezennium ausgebildet hat, ist zu einem nicht unbeträchtlichen Teil auch eine deskriptiv anatomische Wissenschaft. Die Verschiedenheit des Materials jedoch, die unverkennbaren Besonderheiten, die die Mehrzahl der Tiergeschwülste nicht nur in ihrem Verlauf, sondern auch histologisch darbieten, werfen vielfach neue Probleme auf und lassen alte in anderem Lichte erscheinen. Dazu kommt ein weiteres, die Geschwulstgenese direkt tangierendes Moment. Mit unseren erweiterten Kenntnissen bestätigten sich immer mehr die ebenso interessanten wie bedeutsamen Tatsachen, daß erstens die Prädisposition zur Geschwulstbildung in den verschiedenen Tierklassen eine enorm verschiedene ist, und daß zweitens gewisse Geschwulstformen bei bestimmten Tierspecies so prävalieren, daß sie geradezu als charakteristisch für die betreffende Art angesehen werden dürfen.

Bezüglich des ersten Punktes erinnere ich Sie daran, wie extrem selten Geschwülste bei einem so vielbenutzten Laboratoriumstier, wie dem Kaninchen, auch jetzt beobachtet werden, wo die Aufmerksamkeit besonders darauf gerichtet ist. Nicht viel anders verhält es sich mit dem Meerschweinchen, bei dem wir selbst unter dem zur Serumprüfung benutzten Riesenmaterial des Frankfurter Instituts im Laufe der letzten 6 Jahre nur 2mal ein papilläres Cystadenom der Mamma beobachtet haben. Demgegenüber ist die relative Häufigkeit von Ratten- und vor allem Mäusegeschwülsten um so auffälliger, als diese Tiere phylogenetisch den erwähnten Nagern nicht allzu fern stehen. Eine ganz besondere Beachtung verdient der zweite Punkt, daß nämlich in vielen Tierklassen bestimmte Geschwulstformen entweder stark überwiegen oder selbst fast ausschließlich vorkommen. Diese Einheitlichkeit ist weniger eine rein histologische, da Strukturvarietäten gerade hier, wenn auch in gewissen Grenzen, eine gewöhnliche Erscheinung sind, als vielmehr eine histogenetische insofern, als meist ein für jede Species charakteristisches Organ den Ausgangspunkt der Neubildung darstellt. Ich darf Sie hier an die Krebse der Salmoniden erinnern, die nach den schönen Unter-

suchungen Picks stets von der Thyreoidea ausgehen und trotz des verschiedenen histologischen Bildes eine einheitliche Geschwulstgruppe bilden. Ganz ähnliche Verhältnisse bieten die Mäusetumoren, denn wenn auch im Laufe der Zeit vereinzelte Cancroide, spontane Sarkome, ein Chondrom und Chondrosarkom bekannt geworden sind, so ändert das nichts an der von uns zuerst ermittelten Tatsache, daß das mit 95 Proz. sicher nicht zu hoch gegriffene Gros aller Mäusetumoren epitheliale Mammageschwülste sind, die im weitesten Sinne als Adenocarcinome angesprochen werden müssen. Sehr interessant erscheint mir die Tatsache, daß bei der Ratte im Gegensatz zur Maus die bindegewebigen Tumoren, Fibrome, Fibrosarkome und reinen Spindelzellensarkome vor den rein epithelialen Tumoren ganz entschieden prävalieren, und daß ein ganz besonderer Mischgeschwulsttypus, der jüngst von Flexner und Jobling beschrieben worden ist, eine Art Carcinoma sarcomatodes, hier relativ häufig angetroffen wird. Außer dem Hanauschen Falle, der bekanntlich ein Cancroid darstellte, ist meines Wissens bisher bei der Ratte überhaupt nur ein einziges reines Carcinom, und zwar ein Adenocarcinom von Lewin beobachtet worden. Charakteristischerweise hat aber gerade der Lewinsche Tumor schon nach wenigen Generationen eine sekundäre Sarkombildung, auf die wir später noch genauer zurückkommen, gezeigt, und wird meines Wissens augenblicklich nur noch als Reinsarkom gezüchtet. Unter den 24 Rattentumoren des Frankfurter Materials befinden sich 1 Fibrolipom, 2 Fibrome, 3 Adenofibrome, 5 Mischtumoren des Flexnerschen Typus und 13 Sarkome. Ich begnüge mich an dieser Stelle mit der Erwähnung dieser Tatsachen, da ich in einem anderen Zusammenhang dieser offenkundigen Vorliebe der Ratte für bindegewebige Geschwülste noch ausführlich gedenken werde. Auch auf die Frage, ob diese eigentümliche Geschwulstverteilung über manche Tierklassen zu irgend welchen ätiologischen Schlüssen berechtigt, will ich hier nicht näher eingehen. Nur das möchte ich betonen, daß gerade eine derartige Einheitlichkeit des Materials, verbunden mit reichen histologischen und biologischen Variationen, uns in manche Probleme einen tieferen Einblick gewährt, als das sehr viel umfassendere, aber vielgestaltigere Geschwulstmaterial des Menschen.

Natürlich ist der Aufschwung, den die experimentelle Geschwulstrichtung im letzten Dezennium genommen hat, wesentlich darauf zurückzuführen, daß man es gelernt hat, nicht nur Geschwülste von Tier auf Tier zu übertragen, sondern auch den Erfolg der Impfung bis zu einem erstaunlich hohen Grade zu beherrschen, so daß eine durchschnittliche Impfausbeute von 80—90 Proz. für viele Geschwulststämme als die Norm angesehen werden darf. Es wäre eine große Verkennung der Bedeutung dieser bereits jetzt nach vielen Zehntausenden zählenden Transplantationen, wollte man in ihnen neben einem biologisch interessanten Phänomen lediglich die Möglichkeit sehen, ein Material zu beschaffen, das ein experimentelles Arbeiten und namentlich die Lösung immunisatorischer Fragen gestattet. Gewiß wird uns dieses Ziel als das zunächst wichtigste und erstrebenswerteste stets vor Augen stehen. Es darf aber daneben nicht vergessen werden, daß die Züchtung einer Geschwulst in einem Stamme an sich schon eine Reihe hochinteressanter Probleme aufzuwerfen und zu lösen gestattet und auch bereits als reife Früchte Tatsachen gezeitigt hat, deren biologische und speziell onkologische Bedeutung immer deutlicher zutage tritt. Mit der Tatsache, daß der Bestand einer Geschwust nicht mehr an das Leben des Organismus, aus dem sie

hervorging, gebunden ist, hat die Tumorzelle eine Selbständigkeit erlangt, die es uns erlaubt, das Studium einer Geschwulst über die engen Grenzen der einzelnen individuellen Neubildung hinaus zu dem Umfang einer Geschwulststammgeschichte auszudehnen. Dies gewährt uns aber die Möglichkeit nicht nur für quantitativ vermehrte, sondern auch qualitativ veränderte Fragestellungen. Denn daraus, daß der tierische Organismus die Rolle des Mutterbodens mit der des Nährbodens vertauscht, ergeben sich ganz neue, und, wie die Erfahrung gelehrt hat, überans fruchtbare Gesichtspunkte für die Bedeutung der Wechselbeziehungen, die zwischen Tumor und Wirtstier bestehen, und die sicher bisher eine viel geringere Aufmerksamkeit gefunden haben, als sie verdienen. Somit stellt sich uns als erste große Hauptfrage diejenige nach der Geschichte eines Carcinomstammes entgegen. Was wissen wir über den Ursprung dieser Impfcarcinome im Ausgangstier, ihre weitere Entwicklung und ihr definitives Schicksal im Wirtstier? Diese umfassende Frage zerfällt in eine Anzahl Spezialfragen, deren histologische Seite ich im folgenden erörtern werde.

Gerade auf diesem Gebiet hat sich die histologische Untersuchung eines möglichst umfassenden, in sich zwar gleichartigen, aber doch vielfach variierenden Materials fruchtbar erwiesen. Wie schon bemerkt, haben unsere Untersuchungen ergeben, daß das Gros der allein hier in Frage kommenden epithelialen Mäusegeschwülste eine genetisch einheitliche Gruppe bildet, insofern sie durchweg als Mammatumoren angesprochen werden müssen. Die hier und da aufgetauchte Vermutung, daß es sich, wenigstens bei einigen dieser Tumoren, um Endotheliome handelt, muß als vollkommen widerlegt angesehen werden und erklärt sich aus gewissen Struktureigentümlichkeiten, in denen diese Mäusegeschwülste von den entsprechenden des Menschen abweichen. Die Einheitlichkeit der Gruppe ist aber keineswegs nur eine genetische, sondern, und hierin liegt, wie wir sehen werden, ein für die Genese dieser Carcinome sehr wichtiges Moment, auch eine histologische. Trotz der zahllosen Varianten des mikroskopschen Bildes ist es ganz unmöglich, die einzelnen Typen, unter denen wir rein acinöse, papilläre, alveoläre, spaltenförmige mit und ohne Cystenbildung in den mannigfachsten Kombinationen unterscheiden können, voneinander scharf zu trennen. Ueberall begegnen wir fließenden Uebergängen, so daß nicht nur die einzelnen Tumoren desselben Tieres bei gleicher Genese verschieden gebaut sein können, sondern selbst innerhalb einer Geschwulst erhebliche Strukturdifferenzen zu den gewöhnlichsten Erscheinungen gehören. In welchem geradezu erstaunlichen Grad das gelegentlich vorkommt, dafür finden Sie unter dem Mikroskop einige ckarakteristische Belege. Als der Grundtypus dieser Spontangeschwülste ist das einfache Adenom anzusehen, das, wie Sie an dem einen der ausgestellten, von einer sehr jungen Geschwulst stammenden Präparat deutlich erkennen können, von der normalen Brustdrüse seinen Ausgang genommen hat. Bei sorgfältiger Untersuchung selbst sehr vorgeschrittener, starke sekundäre Veränderungen aufweisender Stadien wird man doch stets Stellen finden, die diesem einfachen Adenomtypus entsprechen, ein Beweis dafür, daß dasselbe als Anfangsstadium aller dieser Gruppe angehörender Geschwülste angesehen werden muß. Für unsere Betrachtungen spielen die cystischen, vielfach mit Hämorrhagien einhergehenden Veränderungen der Adenome eine sehr viel geringere Rolle, als die hier in einer geradezu erstaunlichen Häufigkeit zu beobachtenden carcinomatösen Umwandlungen. Bei der großen

theoretischen Bedeutung, die dieser Prozeß gerade für die zur Diskussion stehende Frage hat, möchte ich ihn etwas eingehender berücksichtigen, zumal die Mäusetumoren für das Studium dieser Frage ein ungewöhnlich günstiges Objekt abgeben.

Der Beginn der carcinomatösen Umwandlung zeigt sich gewöhnlich darin, daß die Auskleidung der recht regelmäßig angeordneten und meist von nur wenig Stroma umgebenen Acini mit einer einzigen Zellage nicht mehr streng durchgeführt wird. Vereinzelt werden mehrere Zellagen gebildet, die das Lumen allmählich ausfüllen, so daß wir innerhalb der adenomatösen Wucherung soliden Zellnestern begegnen, die schließlich zu großen Alveolen respektive Zellsträngen und Balken auswachsen. Hierbei beobachtet man nun verschiedene für die Mäusetumoren überaus charakteristische Erscheinungen. Zunächst tritt der geschilderte Prozeß fast ausnahmslos multizentrisch auf, so daß man zunächst auf den Gedanken kommen könnte, als handle es sich bei den versprengten Krebsnestern um die Ausläufer eines in der Tiefe zusammenhängenden Krebses, der unabhängig von dem Adenom einfach in dieses hineinwächst. Durch Serienschnitte ist diese Annahme exakt zu widerlegen. Ueberraschend ist ferner die Schnelligkeit, mit der der Prozeß in allen Fällen vorwärts schreitet. Durch das häufig rapid einsetzende, sich geradezu überstürzende Zellwachstum werden so kolossale Zellmassen gebildet, daß das Stroma zuweilen auf ein Minimum reduziert ist und nicht selten fast lediglich in der Adventitia der Gefäße besteht. Solche Bilder sind es vermutlich in erster Linie, die so vielfach zu der ganz falschen Anschauung verleitet haben, daß wir es hier mit Endotheliomen zu tun haben. Aber selbst bei dieser rapiden Wucherung sind es immer nur einzelne Teile des Adenoms, die diese Umwandlung erkennen lassen, so daß nun die schärfsten strukturellen Gegensätze vielfach gänzlich unvermittelt aneinander stoßen, ungeheure solide Zellmassen, und dicht daneben der zierlichste acinöse Bau. Man sollte einen genetischen Zusammenhang nicht für möglich halten, wenn er nicht an anderen Stellen exakt nachzuweisen wäre.

Meine besondere Aufmerksamkeit richtete ich auf die Verhältnisse des Bindegewebes, um zu prüfen, ob irgend welche entzündlichen Vorgänge im Sinne der Ribbertschen Theorie als ursächliches Moment der Carcinomentwicklung in Betracht kämen. Bekanntlich sind sowohl die Spontan- als die Impftumoren der Mäuse in ihrer großen Mehrzahl außerordentlich stromaarm. Ganz besonders gilt dies nach meinen Erfahrungen von denjenigen Spontantumoren, bei denen die carcinomatöse Umwandlung schon im Primärtumor in großem Umfange vor sich geht. Man bemerkt hier nicht nur keine Vermehrung des Bindegewebes, sondern im Gegenteil, diese Stellen scheinen stets besonders stromaarm, so daß in denjenigen Partien, in denen die erwähnten enormen Zellmassen gebildet werden, das Stroma fast ausschließlich aus der Adventitia der Gefäße besteht. Jedenfalls kann von irgend welchen primären, die Carcinomumwandlung bedingenden entzündlichen Prozessen des Bindegewebes im Ribbertschen Sinne hier nicht die Rede sein.

Als weiteres histologisches Substrat der Carcinomentwicklung ist neben der selbstverständlichen Zunahme der Mitosen meist auch eine sehr deutliche anaplastische Veränderung der Zellen zu konstatieren. Leib und Kern der Zelle nehmen an Umfang zu, und da sich das Chromatin jetzt auf einen größeren Raum verteilt, so erscheinen die carcinomatösen Partien gewöhnlich heller tingiert.

Das Charakteristische des geschilderten Prozesses sehe ich erstens in seiner Häufigkeit, zweitens in der Intensität seines Ablaufes und drittens in seinem multizentrischen Auftreten.

Wie ist nun das weitere histologische Verhalten dieser Tumoren in den Impfgenerationen? Im allgemeinen kann es als Regel hingestellt werden, daß der histologische Charakter einer Geschwulst zunächst auch bei den Impfgenerationen in allen wesentlichen Punkten erhalten bleibt. Dabei ist es von besonderem Interesse, daß dieser Satz auch von den hämorrhagischen Carcinomen gilt, die ein so außerordentlich hohes Kontingent unter den Spontantumoren der Maus bilden. Dieser Befund ist zum ersten Male bereits vor mehreren Jahren von Herrn Geheimrat Ehrlich und mir erhoben worden und bildete eine wesentliche Stütze für die Ehrlichsche Annahme, daß das hämorrhagische Wachstum der betreffenden Tumoren nicht auf sekundären Momenten, sondern auf primären Zelleigenschaften beruht, nämlich auf ihrer Fähigkeit, chemotaktisch Angioblasten anzulocken. In neuerer Zeit ist dieser Befund mehrfach von Bashford, Hertwig und Poll sowie Gierke bestätigt worden. Ein ähnliches Beibehalten des Strukturtypus beobachtet man nun auch zunächst bei den alveolären, den papillären und den dem Adenoma malignum entsprechenden Formen. Sie alle sind im Frankfurter Institut als solche längere Zeit fortgezüchtet worden. Eine weitere strukturelle Aenderung hängt von der in den verschiedenen Stämmen sehr unterschiedlichen biologischen Zellveränderung ab. Hält sich die Wuchsenergie dauernd in bestimmten Grenzen, so bleibt das histologische Bild lange Zeit das gleiche, nimmt die Proliferationskraft indessen stark zu, so resultiert ein Bau, den man am besten als Carcinoma solidum reticulatum bezeichnet. Der Tumor besteht alsdann aus einem Netzwerk dicker anastomosierender Zellstränge mit einem Minimum von Stroma, sowie aus zahlreichen Degenerationsherden, als Ausdruck dafür, daß die Ernährung mit der Zellwucherung nicht gleichen Schritt hält.

Wir sehen mithin, daß die Virulenz eines Tumors einen maßgebenden Faktor für seine histologische Struktur bildet. Vergegenwärtigen wir uns nun, daß das, was wir Virulenz nennen, das Resultat eines komplexen Vorganges ist, der sich einerseits aus biologischen Eigenschaften der Tumorzelle und andererseits aus den Resistenzverhältnissen des Organismus zusammensetzt, so entstand die Frage, ob es nicht möglich wäre, durch künstliche Beeinflussung, das heißt Schwächung der Virulenz, auch ein histologisch verändertes Wachstum zu erzielen. Das ist uns in der Tat auch gelungen. Nach dem oben Ausgeführten ist eine Schwächung der Virulenz auf zwei Wegen möglich, 1) durch direkte Schädigung der verimpften Tumorzellen und 2) durch eine Resistenzerhöhung des Wirtstieres. Das erstere geschieht am einfachsten durch die Kälte. Schon vor Jahren berichtete Ehrlich über derartige Versuche an Chondrom. Wenn man nämlich Chondromzellen, die normalerweise eine sehr starke angiotaktische Eigenschaft besitzen, längere Zeit sehr niedrigen Temperaturen aussetzt, so verlieren sie diese chemotaktische Fähigkeit auf die Angioblasten vollständig. Die Geschwülste wachsen denn auch bei subkutaner Impfung gefäßlos, wie man dies sonst bei diesem Tumor nur nach intraperitonealer Impfung beobachtet. Infolge dieser Nichtbeteiligung der Gefäße unterliegen die einzelnen Knötchen schon frühzeitig der Nekrose, so daß es unter diesen Umständen niemals zur Bildung größerer Geschwülste kommt.

Die gleichen Veränderungen der biologischen Eigenschaften beobachten wir beim Chondrom aber auch dann, wenn wir durch mehrfache Vorimpfung das Wirtstier partiell gegen diesen Tumor immunisieren. Auch unter diesen Umständen wächst das Chondrom gefäßlos, wie Sie dies an einem der ausgestellten Präparate deutlich erkennen können.

Vor kurzem ist es mir nun auch gelungen, bei Carcinom eine histologisch wahrnehmbare Aenderung der Struktur in partiell immunisierten Tieren zu beobachten. Unser Tumorstamm 5, der seit mehr als 50 Generationen als sehr zellreiches Carcinoma solidum reticulatum gezüchtet wird, und der nur gelegentlich hier und da Andeutungen einer spaltförmigen resp. papillären Struktur zeigt, veränderte in einigen Fällen bei Tieren, die teils mit Blut, teils von Dr. Schöne mit Embryonen partiell immunisiert worden waren, sein Wachstum vollkommen, indem er in einem Falle ausschließlich, in den anderen größtenteils eine acinöse Zellanordnung erkennen ließ. Ich habe diese Zelländerungen als einen Rückschlag in den Adenomtypus bezeichnet, ohne damit ausdrücken zu wollen, daß mit dieser Wachstumsänderung auch alle biologischen Eigenschaften des Adenoms erreicht werden, denn ob aus der malignen Geschwulst eine wirklich benigne geworden ist, könnte hier nur durch den Erfolg der Impfungen konstatiert werden, die jedoch bei der Seltenheit dieser Fälle noch nicht vorgenommen worden sind. Jedenfalls scheint mir aus diesen Beobachtungen hervorzugehen, daß auch die Resistenzverhältnisse des Tieres ein maßgebender Faktor für das histologische Wachstum einer Geschwulst sind.

Es schien längere Zeit, als ob hiermit die histologischen Veränderungen der Impfcarcinome zum Abschluß gekommen wären, als ob sich gewissermaßen, je nach der Virulenz der betreffenden Stämme ein bestimmter Typus allmählich ausbildet, der nunmehr dauernd und unverändert erhalten bleibt. Die Möglichkeit, daß dieses Verhalten für einzelne Fälle zutrifft, kann nicht ausgeschlossen werden, andererseits stehen wir vor der interessanten Tatsache, daß eine Aenderung, die Ehrlich und ich zuerst beschrieben haben, auch von anderer Seite auffallend häufig bestätigt worden ist, nämlich die allmähliche Entwicklung von echtem Sarkom. Wir selbst haben den eigentümlichen Vorgang bisher dreimal beobachtet. Bestätigungen liegen vor in je einem Fall von Loeb, Liebmann, Bashford, und bei der Ratte von Lewin. Uebereinstimmend hat sich der Vorgang stets so abgespielt, daß das anfänglich spärliche Stroma an Mächtigkeit und vor allem an Zellreichtum zunahm, so daß ein dem Carcinoma sarcomatodes von Hansemanns entsprechender Mischtumor entstand. Da die sarkomatöse Komponente sich bisher stets als die stärkere erwies, so resultierte schließlich nach allmählicher Einschmelzung und schließlicher Eliminierung des Carcinoms ein Reinsarkom, und zwar entweder in der Form des Spindelzellensarkoms oder in der des gemischtzelligen Rundzellensarkoms.

Bei der Analyse dieses sonderbaren Prozesses ist zunächst zu berücksichtigen, daß die Kasuistik der einzelnen Beobachtungen ungeheure Differenzen aufweist. Während sich der Mischtumor in dem Loebschen Falle schon in der ersten Impfgeneration zeigte, sahen wir ihn einmal erst in der 68. Generation nach $2^1/_2$-jähriger Züchtung eines Reincarcinoms auftreten. Andererseits sahen wir zweimal den gleichen Vorgang sich schon im Primärtumor abspielen, Beobachtungen, die in voll-

kommener Analogie zu dem Falle des Herrn Schmorl stehen, indem bei derselben Patientin zu verschiedenen Zeiten successive ein Adenom der Thyreoidea, ein Carcinom, Mischtumor und endlich Sarkom konstatiert werden konnte.

Wir haben zuerst die Ansicht geäußert, der sich alle folgenden Untersucher angeschlossen haben, daß sich das Sarkom nicht aus Elementen eines ursprünglichen Mischtumors entwickelt, sondern unter einem bestimmten Einfluß der Carcinomzellen aus dem Krebsstroma hervorgeht. Schon unter gewöhnlichen Verhältnissen wird ja wohl von den meisten Pathologen besonders mit Rücksicht auf den mit dem Primärtumor übereinstimmenden Bau der Metastasen ein formbestimmender Einfluß der Krebszellen auf das Stroma anerkannt. Wir hielten es nun für das Wahrscheinlichste, daß infolge irgend welcher chemischen Veränderungen der Krebszelle diese Reizwirkung so gesteigert resp. modifiziert werden kann, daß nun nicht mehr ein zellarmes, sondern ein zellreiches und lebhaft proliferierendes Sarkomgewebe gebildet wird. Der Umstand, daß sich die Krebszellen hiermit gleichsam ihr eigenes Grab graben, kann gegen die Berechtigung der Theorie nicht angeführt werden. Da wir durch die Untersuchungen von Jensen und Bashford wissen, daß das Stroma der Impfcarcinome nicht von den verimpften Stromamassen ausgeht, sondern von dem Bindegewebe des Wirtstieres neu gebildet wird, so stellt sich nach der Ehrlichschen Auffassung die Sarkomentwicklung als ein komplexer Vorgang dar, für dessen Zustandekommen sowohl Eigenschaften der Tumorzellen als des Wirtstieres maßgebend sind. Dies stimmt mit den beobachteten Tatsachen auf das beste überein. Für eine Reizwirkung der Krebszelle spricht gerade dasjenige Moment, welches zunächst einer Erklärung die meisten Schwierigkeiten zu bereiten scheint, nämlich die auffallend individuelle Verschiedenheit der beobachteten Fälle. Wenn wir aber bedenken, wie große und eingreifende strukturelle Veränderungen gelegentlich schon im Primärtumor konstatiert werden können, während andererseits manche Stämme einen bestimmten Bau Jahre hindurch mit Hartnäckigkeit festhalten, so werden uns die Differenzen im biologischen Verhalten nicht mehr so unerklärlich erscheinen. Im Einklang hiermit steht die von uns bisher ausnahmslos festgestellte Tatsache, daß die Sarkomentwicklung stets in einer Periode rapider Steigerung der Wachstumsenergie auftritt, welche Steigerung nicht als Folge, sondern, wie aus der enormen Mitosenzahl der Carcinomzellen ersichtlich ist, als Vorstadium der Sarkombildung anzusprechen ist. Andererseits sind aber auch Zeichen dafür vorhanden, daß die Resistenzverhältnisse des Wirtstieres ebenfalls eine, wenn auch begrenzte Rolle spielen. Es ist nämlich eine gewöhnliche Erscheinung, daß Tiere ein und derselben Serie nicht das gleiche Stadium der Sarkomentwicklung aufweisen und zuweilen sogar recht erhebliche Differenzen zeigen. Diese Unterschiede erklären sich am besten daraus, daß die Prädisposition der einzelnen Tiere zur Bindegewebsproduktion variiert, so daß ein Reiz, der bei dem einen Tier keinen wesentlichen Effekt ausübt, bei dem anderen zu starker Proliferation führen kann. In extremer Weise sehen wir etwas ähnliches ja auch in der menschlichen Pathologie bei der gewissen Personen anhaftenden Neigung zur Keloidbildung. Diese Verhältnisse geben nun auch den Schlüssel zum Verständnis der oben erwähnten Tatsache, daß bei Ratten im Gegensatz zu den Mäusen, wie oben erwähnt, eine ausgesprochene Neigung zu bindegewebigen Tumoren besteht, so daß selbst die Carcinome anscheinend in der Mehrzahl in Form eigen-

artiger Mischtumoren auftreten. Es ist von diesem Gesichtspunkte aus besonders bemerkenswert, daß eines von den wenigen ursprünglich reinen Rattencarcinomen, die wir überhaupt kennen, nämlich das von Lewin, ebenfalls eine sarkomatöse Umwandlung durchgemacht hat, und meines Wissens zurzeit nur noch als Reinsarkom weitergezüchtet wird. Eine besondere Neigung der Ratte zur reaktiven Bindegewebsentwicklung ist jüngst auch von Isaac Lewin in New York beobachtet worden, der nach Aleuronatinjektionen bei der Ratte weniger Abscesse, wie sie bei anderen Tieren auftreten, sondern richtige reaktive Granulome beschreibt. Es kann zwar vorläufig nur als Hypothese ausgesprochen werden, liegt aber, wie ich glaube, im Bereich der Möglichkeit, daß manche spontane Spindelzellensarkome der Ratte erst sekundär aus primärem Carcinom sich entwickelt haben. Es scheint jedenfalls erwünscht, bei den Primärtumoren der Ratte auf diese Verhältnisse genauer zu achten.

Die sekundäre Sarkomentwicklung würde sich also bei dieser Auffassung als ein komplexer Vorgang präsentieren, dessen einer Faktor in einer durch irgend welche chemischen Alterationen der Krebszelle bedingten Reizwirkung, und deren anderer Faktor in der individuellen Prädisposition des betreffenden Organismus zu bindegewebigen Proliferationen beruht. Eine wertvolle Bestätigung hat diese Auffassung in jüngster Zeit von seiten Lewins erfahren, der bei der Impfung des schon erwähnten Adenocarcinoms der Ratte sekundär nicht nur ein Sarkom, sondern auch ein Cancroid entstehen sah. Hier hätte sich also die supponierte Reizwirkung nicht nur am benachbarten Bindegewebe, sondern auch an dem angrenzenden Epithel bemerkbar gemacht, das nun in seiner Weise mit der Bildung eines Hornkrebses reagiert. Ich möchte an dieser Stelle nicht mißverstanden werden. Mit der Annahme einer derartigen Reizwirkung soll weder zugunsten der parasitären Theorie plädiert, noch gegen die fundamentale Tatsache Front gemacht werden, daß der Krebs im wesentlichen aus sich herauswächst. Beobachtungen, wie die Lewinsche, gehören sicherlich zu den seltensten Ausnahmen. Wir selbst haben wenigstens bei der Maus niemals etwas Aehnliches am Epithel beobachtet. Anders liegen die Verhältnisse vielleicht bei der Sarkomentwicklung. Wenn man die Zahl der beobachteten Fälle mit der Zahl der überhaupt gezüchteten Carcinomstämme vergleicht, so ergibt sich ein so hoher Prozentsatz von Sarkomentwicklung, daß der Gedanke, so fremdartig er im ersten Moment erscheinen möchte, nicht ganz von der Hand zu weisen ist, daß dem Vorgang eine gewisse Gesetzmäßigkeit zu Grunde liegt, und daß vielleicht die Sarkomentwicklung das Ende eines jeden Carcinoms darstellt; freilich dürfen wir den Begriff der individuellen Carcinomgeschwulst nicht im Sinne des nicht transplantablen Tumors auffassen, dem mit dem Tode des Organismus sein natürliches Ende gesetzt ist, sondern im Sinne des Geschwulststammes, dessen Bestand von dem Leben des Einzelorganismus unabhängig ist. Gerade der Umstand, daß die Sarkomentwicklung selbst nach mehrjähriger Carcinomzüchtigung noch angetroffen wird, läßt die Möglichkeit durchaus offen, daß in anderen, weniger virulenten Stämmen noch viel größere Zeiträume für den Eintritt der Umwandlung erforderlich sind.

Sollte es sich herausstellen, daß trotz jahrzehntelang fortgesetzter Züchtung eines Stammes die Sarkomentwicklung ausbleibt, so würde dies dafür sprechen, daß den Carcinomzellen, ähnlich wie den Keimzellen

oder den einzelligen Organismen, und nach unseren bisherigen Erfahrungen auch den Sarkomzellen potentielle Unsterblichkeit zuerkannt werden muß. Denn tatsächlich ist ein spontanes, durch keine sekundären Momente, wie Infektion, Sarkomentwicklung etc., bedingtes Eingehen lange Zeit fortgezüchteter Carcinomstämme bisher noch nie von uns beobachtet worden.

Gestatten Sie, meine Herren, daß ich an dieser Stelle noch mit einigen Worten auf eine erst in jüngster Zeit von uns gemachte, bisher noch nicht publizierte Beobachtung eingehe, die Ihr Interesse in mehrfacher Richtung beanspruchen dürfte. Es handelt sich hier um einen, von uns seit bald 5 Jahren fortgezüchteten Carcinomstamm, der als Stamm 11 geführt wird und zunächst in der Form des von mir sogenannten spaltenbildenden Carcinoms auftrat. Späterhin entwickelte sich dieser Tumor zu einem außerordentlichen stromaarmen Carcinoma solidum, dessen Zellen in Nestern und Strängen angeordnet waren, wie Sie dies bei einem der ausgestellten Präparate sehen werden. Seit der 85. Generation nun tritt insofern eine Aenderung der Struktur ein, als die einzelnen Alveolen nicht mehr durch ein deutlich wahrnehmbares Stroma getrennt werden. Man beobachtet vielmehr, daß die in der Peripherie der Alveolen gelegenen Zellen ganz allmählich in wechselnder Ausbreitung einen spindeligen Charakter annehmen, so daß an denjenigen Stellen, an denen dieser Prozeß sich weiter ausgedehnt hat, im ersten Moment der Eindruck eines sich entwickelnden Spindelzellensarkoms erweckt werden könnte. Ein Abplatten der in der Peripherie der Alveolen liegenden Zellen beobachtet man gelegentlich auch sonst bei den Mäusecarcinomen. Das Besondere besteht jedoch bei dem zuletzt von uns beobachteten Fall 1) in dem Stromaschwund, sowie darin, daß die spindelige Form der Zellen nicht überall mit mechanischen Verhältnissen zu erklären ist. Es ist nämlich eine weitere Eigentümlichkeit des Carcinomstammes 11, daß er in neuerer Zeit vielfach eine Isolierung der Zellen, gleichsam eine Auflösung des Tumors in seine zelligen Elemente erkennen läßt, so daß man vom rein histologischen Standpunkte aus hier kaum von einem Carcinom zu sprechen imstande ist. Wir haben uns bisher über die Natur des sich hier abspielenden Prozesses ein bestimmtes Urteil noch nicht bilden können. Wir halten es für außerordentlich wahrscheinlich, daß die spindeligen Zellen nichts anderes als in der Form veränderte Carcinomzellen sind, sind aber vorläufig noch sehr im Zweifel darüber, ob man lediglich aus diesem histologischen Bilde die Berechtigung herleiten darf, den Prozeß als den Beginn einer Sarkomumwandlung zu deuten. Jedenfalls besteht ein charakteristischer Unterschied gegen alle früher von uns beobachteten Fälle darin, daß in diesen stets eine scharfe Grenze zwischen den Carcinombalken und dem sich neu entwickelnden Sarkomgewebe zu erkennen war; während in unserem neuesten Falle überall ein ganz allmählicher Uebergang stattfindet. Eine sichere Entscheidung wird sich wohl erst aus dem weiteren Verlaufe des Prozesses, der sorgfältig verfolgt wird, fällen lassen. Es wäre mir außerordentlich erwünscht, wenn Sie sich, meine Herren, über den Eindruck, den Sie aus den ausgestellten Präparaten gewinnen, hier äußern wollten, namentlich auch darüber, ob diese Bilder Veränderungen entsprechen, die gelegentlich auch bei menschlichen Carcinomen angetroffen werden.

An den durch sekundäre Entwicklung entstandenen Mäusesarkomen haben wir nach ihrer fertigen Ausbildung keine strukturellen Aenderungen mehr beobachtet. Sowohl das Spindelzellensarkom, wie die in

zwei Fällen beobachteten rund- resp. polymorphzelligen Sarkome haben ihren Charakter beibehalten, obwohl sie zum Teil schon in über hundert Generationen fortgezüchtet worden sind. Etwas anders scheinen diese Verhältnisse bei den spontanen Rattensarkomen zu liegen. Wir beobachteten hier zwei Formen, von denen die eine sich als gewöhnliches Spindelzellensarkom präsentiert, während die andere mehr den Charakter eines Rundzellensarkoms mit lymphadenoider Struktur hat. Sie sehen dort Präparate ausgestellt von einem Primärtumor, der nicht durchweg die gleiche Struktur aufweist. An einigen Stellen beobachten Sie ein zellreiches Gewebe, analog dem Bau einer Lymphdrüse, ein retikuläres Gewebe mit spindeligen, zum Teil verästelten Zellen, in dessen Maschen runde Zellen eingelagert sind. An anderen Stellen ist der Bau ein sehr viel lockerer, er besteht wesentlich aus diesem retikulär gefügten Gewebe. An wieder anderen Stellen ist er wesentlich zellreicher und nähert sich dem Typus des Spindelzellensarkoms. Ich bemerke, daß es sich hier um einen Tumor handelt, der, wie die Mehrzahl der von uns beobachteten Rattensarkome, von Anfang an eine starke Proliferationsenergie hatte und eine hohe Impfausbeute ergab. In den Abimpfungen dieses Tumors trat der Spindelzellensarkomcharakter immer stärker hervor und augenblicklich präsentiert er sich als reines Spindelzellensarkom. Merkwürdigerweise haben wir nun aber in einem anderen Falle den umgekehrten Prozeß beobachten können. Hier war der Ausgangstumor, wie gewöhnlich bei der Ratte, ein reines Spindelzellensarkom, und erst allmählich bildete sich mehr der lymphadenoide Charakter aus. Die Möglichkeit, daß diese Strukturdifferenzen der Ausdruck einer verschiedenen Virulenz sind, kann nicht ganz von der Hand gewiesen werden. Doch bedarf es noch weiterer Erfahrungen, um in diesem Punkte klarer zu sehen.

Meine Herren! Ich bin hiermit am Schluß meiner rein histologischen Darlegungen angelangt. Als wichtigsten Punkt derselben möchte ich die Tatsache hinstellen, daß sowohl die Entwicklung der Mäusecarcinome, als ihre weitere Differenzierung, sowie ihr definitives Schicksal, schließlich auch die Sarkomentwicklung als das Produkt zweier Faktoren anzusehen ist, deren einer in den biologischen Eigenschaften der Tumorzelle, und deren anderer in den Resistenzverhältnissen des Organismus gelegen ist. Das Zusammen-, resp. Gegeneinanderwirken dieser Faktoren bedingt alle besprochenen Erscheinungen. Wie weit diese Auffassung auch rein biologisch gestützt werden kann, gehört nicht mehr in den Rahmen meiner rein histologischen Darlegungen.

III.

Herr P. Ehrlich-Frankfurt a. M.:

II. Referat über die Genese des Carcinoms.

Mit 8 Kurven.

Meine Herren! Nach den Ausführungen meines Mitarbeiters, Prof. Apolant, darf ich wohl, um die kostbare Zeit der Verhandlungen möglichst zu schonen, auf alle allgemeinen Betrachtungen verzichten und nur der Freude darüber Ausdruck verleihen, daß die experimentelle Geschwulstforschung, wie ich aus der Aufforderung des Herrn Vorsitzenden zu diesem Referat entnehmen darf, Bürgerrecht in der Pathologie erworben hat.

Indem ich mich daher sofort in medias res begebe, beginne ich mit der Transplantation der Spontantumoren. Wie Ihnen allen bekannt sein dürfte, sind die Ergebnisse der Transplantationen von Spontantumoren auf normale Mäuse relativ sehr ungünstige. Die Mehrzahl der Geschwülste geht bei der gewöhnlichen Impfmethodik überhaupt nicht an, und selbst unter den transplantablen Tumoren hält sich die Impfausbeute mit wenigen Ausnahmen, wie sie vor allem Michaelis mitgeteilt hat, in sehr bescheidenen Grenzen. Es ist neuerdings gelungen, durch Anwendung besonderer Vorsichtsmaßregeln bei der Impfung auch für die hämorrhagischen Tumoren, die besonders schwer zu verpflanzen sind, bessere Impfresultate zu erreichen. So teilt Gierke[1]) mit, daß sich unter 4000 geimpften Mäusen, von denen 2800 am Leben blieben, 187mal, also in 6 Proz., ein Tumor entwickelt hätte. Es waren hierzu 35 Stämme verwandt worden, von denen sich 29 als transplantabel erwiesen; allerdings finden sich unter den von Gierke als positiv bezeichneten Fällen auch solche mit weniger als 1 Proz. Impfausbeute. Von diesen 29 Stämmen gingen nun 15 bei den weiteren Transplantationen wieder ein, und unter den restierenden 14 sind zur Zeit der Gierkeschen Publikation nur 6 über die dritte Generation hinaus gezüchtet worden.

Sie sehen also, daß man auch unter optimalen Bedingungen nur einen sehr kleinen Teil der Spontantumoren zur Fortpflanzung bringen kann, und daß das weitaus überwiegende Gros der Mäuse eine natürliche Immunität gegen die Impfung mit Spontantumoren besitzt. Dies ist eine bedeutsame Tatsache, deren Wichtigkeit schon von Jensen[2]) mit aller Schärfe erkannt worden ist. Derselbe hatte sich in seiner ersten Publikation die Frage vorgelegt, worauf es wohl beruhen könnte, daß unter seinen Impfungen ein gewisser, annähernd konstanter Prozentsatz negativ verlief, und er war geneigt anzunehmen, daß dies auf einer natürlichen Immunität der betreffenden Tiere beruhe. Es sollten mithin

1) Gierke, Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Pathologie, Bd. 43, 1908.
2) Jensen, Centralbl. f. Bakt., Bd. 34, 1903.

etwa 40 bis 60 Proz. aller Fälle gegen sein Carcinom immun sein. Durch Nachimpfung einen exakten Beweis für diese Annahme zu erbringen, vermochte er lediglich deswegen nicht, weil er nur mit einem einzigen Geschwulststamm arbeitete und es daher nicht zu entscheiden war, ob der negative Ausfall auch der zweiten Impfung auf einer natürlichen, oder durch die erfolglose Vorimpfung erworbenen Immunität beruht.

Jetzt, nachdem es gelungen ist, durch die später zu besprechende Virulenzsteigerung obige Schwierigkeit zu überwinden, können wir diese Frage sehr viel exakter beantworten. Zunächst hat sich gezeigt, daß die natürliche Immunität gegen Carcinom bei Mäusen keine feststehende Größe ist, sondern daß sie nach der Natur des Tumors schwankt. Ein Tier, das gegen einen Tumorstamm immun ist, kann für einen anderen Stamm empfänglich sein. Die natürliche Tumorimmunität ist kein absoluter, sondern ein relativer Begriff; auch sie ist das Produkt zweier Faktoren, der Tumorvirulenz und der Tierresistenz. Ein konstantes Angehen eines Tumors in 20, 60 oder 100 Proz. heißt nichts weiter, als daß Angriff und Abwehr so aufeinander eingestellt sind, daß der erstere bei den einzelnen Fällen in 20, 60, 100 Proz. zum Durchbruch kommt. Ja, es hat sich noch eine weitere Tatsache ergeben, die zuerst von Bridré[1]) im Institut Pasteur ermittelt und seither in Bashfords Laboratorium bestätigt worden ist. Impft man nämlich eine große Zahl von Mäusen doppelseitig, und zwar gleichzeitig rechts und links mit Tumoren von verschiedener Angangskraft, etwa von 20 und 60 Proz., so entspricht die Impfausbeute der betreffenden Tumoren genau derjenigen der Einzelimpfungen. Es geht also auch unter diesen Verhältnissen der eine Tumor in 20 Proz. auf der rechten Seite, in 60 Proz. auf der linken Seite an. Natürlich wird es unter geeigneten Kautelen möglich sein, die Zahl derartiger Simultanimpfungen mit verschiedenen Tumoren, wie sie in größeren Carcinominstituten zur Verfügung stehen, noch erheblich zu steigern, so daß also einer größeren Tierreihe 4—5 verschieden virulente Geschwülste inokuliert werden können, die die für jede einzelne Geschwulst charakteristische Impfausbeute liefern. Auf diese Weise wird es gelingen, an jeder Einzelmaus den Resistenztitre individuell zahlenmäßig zu bestimmen. Würde eine größere Zahl von Mäusen in dieser Weise auf ihre Resistenz austitriert, so läßt sich jetzt schon übersehen, daß die anscheinend gleichartigen Tiere in ihrem Resistenztitre sich durchaus verschieden verhalten, und daß zwischen Maximum und Minimum sich alle Zwischenstufen einschieben. Auf jeden Fall scheinen mir die Ergebnisse der Simultanimpfmethode dafür zu sprechen, daß die natürliche Tumorresistenz gegen verschiedenartige Tumoren nicht qualitativer, sondern nur quantitativer Art ist.

Um aber einen näheren Einblick in das Wesen der natürlichen Immunität zu erlangen, war es geboten, die Bedingungen, unter denen die Mäuse ihre Disposition verlieren, festzustellen. Ich und Apolant haben das auf zwei Wegen zu erreichen versucht, erstens durch künstliche Immunisierungen und zweitens durch Doppelimpfungen. Eine notwendige Vorbedingung für diese Experimente ist aber der Besitz maximal virulenter Tumorstämme. Gerade in der Erkennung dieser Notwendigkeit sehe ich die Ursache, daß eine große Zahl von Autoren meine Angaben nicht bestätigen konnten. Sie werden mir daher eine kleine Abschweifung in das so wichtige Kapitel der Virulenzsteigerung gestatten.

---

1) Bridré, Annal. de l'Institut Pasteur, T. 21, 1907, No. 10.

Wäre doch bei Mäusen ein wirklich nutzbringendes Arbeiten unmöglich gewesen, wenn es nicht gelungen wäre — und ich glaube, dieses Verdienst für mich in Anspruch nehmen zu können — die Tumorvirulenz in ungeahnter Weise zu steigern. Wenn man für die Impfung stets die am schnellsten wachsenden Tumoren einer Serie auswählt, alle nekrotischen Partien sorgfältig eliminiert und selbstverständlich bei der Impfung selbst unter den strengsten aseptischen Kautelen verfährt, so gelingt es in den meisten Fällen, die Virulenz bis zu einem bestimmten Maximum zu steigern. Der Begriff Tumorvirulenz umfaßt dabei nach den geltenden Anschauungen zwei durchaus nicht immer voneinander abhängige Qualitäten, nämlich erstens die Proliferationsenergie, gemessen an der Wachstumsschnelligkeit, und zweitens die Uebertragbarkeit, gemessen an der Impfausbeute. Wenn auch im allgemeinen beide Qualitäten Hand in Hand zu gehen pflegen, so kommen doch auch Ausnahmen vor, als deren markantestes Beispiel ich das von uns gezüchtete Chondrom anführe, daß trotz geringer Wuchsenergie konstant in 100 Proz. angeht. Diese leichte Uebertragbarkeit des Chondroms beruht offenbar auf einer auch sonst nachweisbaren hohen Resistenz seiner Zellen, die unter gewissen Bedingungen im Wirtstier lange Zeit hindurch ein latentes Leben führen und schließlich doch noch zu Tumoren heranwachsen können.

Hinsichtlich der Uebertragbarkeit ist der Virulenzsteigerung mit einem Angehen in 100 Proz. eine natürliche Grenze gesetzt. Für die Steigerung der Wuchsenergie sind diese Grenzen bei den einzelnen Stämmen individuell verschieden. Am niedrigsten beim Chondrom, höher, wenngleich gerade hier sehr wechselnd, beim Carcinom, am höchsten beim Sarkom, wo schon in 14 Tagen mächtige Tumoren und in 3—4 Wochen Geschwülste von der Größe des Tieres erreicht werden.

Aber, meine Herren, ich habe doch die Anschauung gewonnen, daß neben den erwähnten offenkundigen Qualitäten der Angangsziffer und Wachstumsgeschwindigkeit noch andere, mehr latente Eigenschaften bei dem Begriff der Virulenz interferieren. So habe ich beobachtet, daß zwei Carcinomstämme von ungefähr gleicher Angangsziffer und Wuchsenergie sich in der Verhinderung von Nachimplantationen verschieden verhalten haben, der eine verhinderte das Angehen vollkommen, der andere nur in beschränktem Maße. Ich möchte diese Funktion provisorisch als exhaustive oder ereptive bezeichnen und es dahingestellt sein lassen, ob dieselbe auf einer ad maximum gesteigerten Avidität der Tumorzellen oder auf einer besonderen Verwandtschaft zu bestimmten, für das Tumorwachstum besonders nötigen Bestandteilen beruht. Ich bezeichne als einen maximal virulenten Tumor nur einen solchen, in dem alle drei Q u a l i t ä t e n ad maximum unnd d a u e r n d, ohne Schwankungen, entwickelt bleiben. Zu meinen weiter unten ausführlich zu besprechenden Doppelimpfungen habe ich seinerzeit ausschließlich derartige maximal virulente Stämme benutzt, die sich teilweise später in Sarkome verwandelten.

Ich wende mich nun zu der bedeutsamen Frage der erworbenen Immunität, über die wir im Laufe der Zeit reiche Erfahrungen gesammelt haben. Nachdem alle Versuche, mit irgendwie abgetötetem Material eine Immunität zu erzielen, gescheitert waren, ging ich nach dem Prinzip der Immunisierung mit abgeschwächtem Material in der Weise vor, daß ich Mäuse mit hämorrhagischen Spontantumoren, die bei der Breiimpfung erfahrungsgemäß nur ganz vereinzelt transplantabel sind, vorbehandelte und nach einiger Zeit mit virulenten Tumoren nachimpfte. Man erzielt

auf diese Weise schon nach einer einmaligen Vorimpfung eine Immunität in etwa 50 Proz., die sich durch mehrmalige Vorbehandlung noch erheblich steigern läßt. Gegen diese Anschauung ist von Hertwig und Poll[1]) ein mir nicht verständlicher Einwand erhoben worden, indem sie annahmen, daß die erfolglose Nachimpfung nicht auf einer künstlich hergestellten, sondern auf einer natürlichen angeborenen Giftfestigkeit beruht. Es handele sich also bei dieser Versuchsanordnung nicht um eine Immunität, sondern um eine Art künstlicher Selektion. Diese Erklärung ist ganz unverständlich, denn wenn ich von 60 Mäusen 30 mit hämorrhagischem Primärtumor vorimpfe, dann nach 8 Tagen sämtliche 60 Mäuse mit maximal virulentem Carcinom nachimpfe und nunmehr sehe, daß bei den nicht vorbehandelten Tieren die Impfausbeute 100 Proz., bei den vorbehandelten aber 30—50 Proz. beträgt, so ist diese Tatsache doch nicht mit einer Selektion zu erklären.

Ein sehr wichtiges Resultat der künstlichen Immunisierung bildet die Panimmunität.

Man hatte früher als ganz selbstverständlich angenommen, daß, falls eine künstliche Carcinomimmunisierung möglich wäre, dieselbe ganz spezifisch sein müßte, und daß z. B. ein Magencarcinom nur gegen Magencarcinom, ein Ovarialcarcinom nur gegen den gleichen Tumor immunisieren könne. Es war deshalb ein durchaus überraschendes Novum, daß die Carcinomimmunität in gleicher Weise auch gegen die verschiedenen Formen von Sarkom, Spindel- und Rundzellensarkom besteht. Eine von vornherein höhere Immunität ist bei denjenigen Tieren vorhanden, die mit virulenten Tumoren erfolglos vorgeimpft sind und die von uns kurz als Nuller bezeichnet werden. Nur in den seltensten Fällen gelingt es, auf diese Tiere noch Tumoren zu übertragen. Auch hier schützt die Vorimpfung mit Carcinom sowohl gegen Sarkom als Carcinom, ebenso wie umgekehrt auch die Sarkomimpfung gegen beide Tumorformen immunisiert. Es besteht also in diesem Rahmen eine Geschwulst-Panimmunität, in die zum Teil auch das Chondrom einbezogen werden kann. Freilich ist es hier zur Erzielung eines sichtbaren Effektes notwendig, die Immunität sehr hoch zu treiben und selbst dann ist sie häufig nur eine partielle, die in einem verlangsamten, histologisch veränderten Wachstum und in der Verlängerung der Latenzzeit zwischen Impfung und wahrnehmbarem Wachstum zum Ausdruck kommt.

Der Begriff der Panimmunität legte den Gedanken zu dem Versuch nahe, auch mit normalen Organen gegen Carcinom zu immunisieren, ein Gedanke, dem schon vor Jahren v. Dungern bei seinen Versuchen, mit Milch gegen Epithel und weiterhin gegen Carcinom zu immunisieren, nachgegangen war. Nach dem negativen Ausfall der v. Dungernschen Experimente ruhten diese Bestrebungen lange Zeit, bis sie durch die Aufdeckung der Panimmunität zu neuem Leben erweckt wurden. Gleichzeitig und unabhängig von einander ist dieser Weg von Bashford[2]) mit Blut- und von Schoene[3]) im Frankfurter Institut mit Embryonen-Immunisierungen eingeschlagen worden. In beiden Fällen wurden positive Resultate erzielt, wenngleich die Immunisierungskraft dieser normalen Organe hinter der der Spontantumoren entschieden zurücksteht. Dagegen scheint der Milz eine hohe immunisierende Kraft innezuwohnen, wie

---

1) Hertwig-Poll, Abh. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss., 1907.
2) Bashford, Scientific Report of the cancer research fund, 1906.
3) Schoene, Münch. med. Wochenschr., 1906.

sich aus den Angaben von Borrel[1]) und Bridré[2]), die auch Apolant bestätigen konnte, ergibt. Nach Versuchen von Moreschi im Frankfurter Institut ist es auch möglich, mit der normalen Mamma eine deutliche immunisierende Wirkung zu erzielen.

Wo bleiben gegenüber diesen Tatsachen die Anschauungen von Hertwig und Poll über die Selektion unter Ausschluß der aktiven Immunisierung?

Wenn sich die wichtigen Angaben Lewins[3]), der eine kreuzweise Immunität zwischen Ratten- und Mäusetumoren nachgewiesen zu haben glaubt, bestätigen sollten, so würden der Panimmunität noch sehr viel weitere Grenzen gezogen werden müssen, als ich es ursprünglich tun konnte.

Natürlich erhebt sich die Frage, worauf die erworbene Immunität beruht. Wenn es sich um die Bildung spezifischer Antikörper handelte, an die man zunächst denken muß, so wäre die Notwendigkeit der passiven Immunisierung mit dem Blute immuner Tiere unabweislich. Es liegen über diesen Punkt bisher nur wenige Angaben, unter anderem von Jensen[4]), vor, und die Zahlen, welche insbesondere Clowes und Baeslack[5]) veröffentlicht haben, sind nicht überzeugend. Da diese Autoren nicht mit maximal virulenten Tumoren arbeiteten, so besteht die Möglichkeit, daß die Menge der gebildeten Antikörper nicht ausreicht, um auf passiv immunisatorischem Wege mit Sicherheit nachgewiesen zu werden. Jedenfalls können wir nicht verschweigen, daß in den verschiedenen Zentren der Carcinomforschung (Rockefeller Institut, London, Frankfurt) Versuche, solche Antikörper im Tierexperiment oder im Reagenzglas nachzuweisen, ziemlich negativ verlaufen sind. Es ist deswegen noch nicht möglich, die Antikörper vollkommen auszuschließen, es wird aber jedenfalls noch weiterer Versuche bedürfen, um in diese Frage eine klare Einsicht zu gewinnen. Auf Grund der vorliegenden Befunde aber ohne weiteres als feste Tatsache hinzustellen, daß die Immunität auf Isolysinen beruhe, die gegen Mäusezellen gerichtet sind, halte ich aus verschiedenen Gründen nicht für zulässig.

So viel, meine Herren, über die aktive Immunisierung. Gestatten Sie, daß ich nunmehr etwas ausführlicher auf eine andere Immunitätsform eingehe, zu deren Aufstellung ich schon vor Jahren durch manche Besonderheiten der Mäusetumoren veranlaßt worden bin, nämlich auf die athreptische Immunität. Im Interesse der Zeitersparnis muß ich es mir versagen, das ganze Gebiet der Athrepsie hier zu behandeln, ich werde mich vielmehr auf diejenige Form der athreptischen Immunität beschränken, die ich im Mäuseorganismus selbst beobachtet habe, und die kurz darin besteht, daß bei Tieren mit großen, schnell wachsenden Tumoren eine zweite Impfung entweder überhaupt nicht angeht oder doch eine beträchtliche Retardation des Wachstums erkennen läßt. Merkwürdigerweise ist meinen diesbezüglichen und, wie ich glaube, durchaus klar ausgesprochenen und scharf präzisierten Angaben in völliger Verkennung dessen, was ich mit dem Begriff Athrepsie ausdrücken wollte, vielfach auf Grund ganz ungenügender Nachprüfungen widersprochen worden. Ich war zu meinen Versuchen durch die vielfältig gemachte

1) Borrel, Bull. de l'Instit. Pasteur, 1907.
2) l. c.
3) Lewin, Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 5.
4) l. c.
5) Clowes and Baeslack, Med. News, 1905.

Beobachtung veranlaßt worden, daß der Prozentsatz der Metastasen bei langsam wachsenden Spontantumoren ein relativ viel höherer ist als bei schnell wuchernden Impftumoren, woselbst sie in der Regel nicht makroskopisch, sondern, wie Haaland gezeigt hat, nur in mikroskopischen Herdchen nachweisbar sind. Dieses von den Erfahrungen bei menschlichen malignen Tumoren sehr abweichende Verhalten in der Metastasenbildung ist ja sogar mehrfach als Zeichen dafür angesehen worden, daß die Mäusecarcinome nicht ohne weiteres mit den menschlichen analogisiert werden können. Es schien mir daher von Wichtigkeit, diese Frage einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Ich ging in der Weise vor, daß ich die Tiere zunächst wie gewöhnlich auf der rechten Seite mit einem hochvirulenten Tumor impfte und dann nach verschieden langer Zeit, die zwischen 6 und 91 Tagen schwankte, entweder mit dem gleichen oder einem anderen Geschwulststamm nachimpfte. Auf der Tabelle (s. S. 19) sehen Sie die schon vor zwei Jahren veröffentlichten Resultate dieser Versuche. Sie bemerken, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Nachimpfung negativ verlief. Gelegentlich bildete sich ein Kleintumor, zweimal ein Mitteltumor und nur ein einziges Mal ein Großtumor, und zwar bezeichnenderweise bei einem Tier, bei dem die erste Impfung negativ geblieben war. Unter den 68 Kontrollen sind 66 Großtumoren und nur zwei Fehlimpfungen verzeichnet. Nur eine kleine Anzahl der registrierten Tiere scheidet deswegen aus, weil hier auch die erste Impfung negativ war, die Tiere daher als natürlich immun bezeichnet werden müssen. Ueberwiegend handelt es sich um Tiere, die zur Zeit der zweiten Impfung mit Großtumoren behaftet waren, gelegentlich auch um solche mit Mittel- und Kleintumoren. Angesichts dieser Tatsache scheint mir jeder Zweifel daran ausgeschlossen, daß in den hier dargestellten Versuchen ein kräftig wuchernder Tumor hemmend auf die Entwicklung eines nachgeimpften Tumors einwirkt. Besonders betonen möchte ich, daß es dabei ganz gleichgültig ist, ob der vor, oder nachgeimpfte Tumor ein Carcinom oder Sarkom ist. Bei allen nur denkbaren Kombinationen Carcinom + Carcinom, Carcinom + Sarkom, Sarkom + Carcinom, Sarkom + Sarkom wird stets annähernd das gleiche Resultat erzielt. Vorbedingung ist nur, daß der vorgeimpfte Tumor schnell wächst, eine Kondition, die ich damals schon in die Worte kleidete: „Diese Resultate beziehen sich nur auf schnellwachsende Tumoren, da bei langsam wachsenden relativ häufig auch ein positiver Erfolg der zweiten Impfung zu konstatieren ist. Letzteres gilt besonders von unserem sich anfangs in sehr langsamem Tempo entwickelnden Chondrom.“

Eine Erklärung für dieses eigentümliche Resultat glaube ich darin zu finden, daß der erste schnell wachsende Tumor die notwendigen Nährsubstanzen so stark an sich reißt, daß die zunächst unter sehr schlechten Ernährungsbedingungen befindlichen nachgeimpften Zellen nicht genügend erhalten und daher entweder gar nicht, oder nur in stark retardiertem Tempo zur Entwicklung gelangen. Denn, wie ich ausdrücklich hervorheben muß, ist auch das retardierte Wachstum der Ausdruck einer Athrepsie, genau so, wie es bei der aktiven Immunisierung der Ausdruck einer partiellen Immunität ist.

Von denjenigen Autoren, die diesen Deduktionen auf Grund ihrer Resultate entgegentreten zu müssen glaubten, erwähne ich zuerst Hertwig und Poll[1]), bei deren Versuchsanordnung jedoch fast alle

1) l. c.

Tabelle.

A. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 11 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 5 vor 47 u. 91 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 11 vor 30 Tagen (Carcinom)		3. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 9 Tagen (Carcinom)	
rechts	links	rechts	links	rechts	links
1. Mitteltumor	Kleintumor	1. Großtumor	Mitteltumor	1. 0	0
2. Großtumor	0	2. „	0	2. 0	0
3. „	Kleintumor	3. „	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. „	0	4. Großtumor	0
		5. „	0	5. Mitteltumor	0
		6. „	0	6. Kleintumor	0

Kontrollen: 11 Großtumoren, 1 negativ.

B. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 67 vor 13 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 8 Tagen (Carcinom)	
rechts	links	rechts	links
1. Großtumor	0	1. 0	0
2. Mitteltumor	0	2. Mitteltumor	fast 0
3. „	Kleintumor	4. Großtumor	fast 0
4. Kleintumor	0	4. „	Kleintumor
5. Großtumor	0	5. „	„
6. „	0	6. Mitteltumor	0

Kontrollen: 28 Großtumoren, 0 negativ.

C. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 7 (Carcinom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
rechts	links	rechts	links
1. Großtumor	0	1. Kleintumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	Kleintumor	3. „	0
4. „	0	4. Mitteltumor	0
5. „	0	5. Kleintumor	0
6. 0	0	6. 0	0
7. 0	0		
8. Großtumor	0		
9. „	0		

Kontrollen: 18 Großtumoren, 1 negativ.

D. Alle Nachimpfungen auf der linken Seite geschahen mit Tumor 16 (Sarkom).

1. Vorimpfung rechts mit Tumor 7 vor 6 Tagen (Carcinom)		2. Vorimpfung rechts mit Tumor 16 vor 6 Tagen (Sarkom)	
rechts	links	rechts	links
1. 0	Großtumor	1. Großtumor	0
2. 0	0	2. „	0
3. Großtumor	0	3. Kleintumor	0
4. Mitteltumor	0	4. 0	0
5. Großtumor	0	5. Mitteltumor	Mitteltumor
6. „	fast 0		
7. „	0		
8. „	Kleintumor		
9. „	fast 0		

Kontrollen: 11 Großtumoren, 0 negativ.

für eine kritische Nachprüfung erforderlichen Kautelen unberücksichtigt geblieben sind. Was zunächst ihre Resultate betrifft, so konstatiere ich folgendes: In ihrer ersten Versuchsreihe wurden 9 mit Tumoren behaftete Tiere nach 1 bis $3^1/_2$ Monaten mit einem Geschwulstmaterial nachgeimpft, das, wie Sie aus 10 Kontrollimpfungen entnehmen, eine Impfausbeute von 60 Proz. ergab. Bei 2 dieser 9 Mäuse, bei denen die erste Impfung in Monaten kirschgroße Tumoren erzeugt hatte, erhielten sie mit der Nachimpfung in 3 Wochen linsen- bis pfefferkorngroße Geschwülste. Von den restierenden 7 Tieren, die einen Monat nach der ersten Impfung Geschwülste von der Größe einer Erbse bis eines Hirsekorns aufwiesen, ging die zweite Impfung 6mal an, und führte, wie aus Text und Abbildungen hervorgeht, ebenfalls zu ganz winzigen Geschwülstchen. Aehnlich sind die Resultate der anderen Versuchsreihen, mit deren ausführlicher Schilderung ich Sie nicht aufhalten will. Auf Grund dieser Resultate halten sich nun Hertwig und Poll zu folgendem Ausspruch für berechtigt, den ich wörtlich zitiere: „Aus den mitgeteilten Versuchen scheinen uns zwei allgemeine Ergebnisse mit Sicherheit hervorzugehen: 1) verleiht eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder schon von ansehnlicher Größe sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren, wenn nach Ablauf kürzerer oder längerer Zeit zum zweiten oder selbst zum dritten Male Geschwulststückchen neu implantiert werden; 2) ist ein hemmender Einfluß, der von den zuerst entstandenen Geschwülsten auf das Wachstum der jüngeren Generation durch Nahrungsentziehung vielleicht ausgeübt werden könnte, nicht nachweisbar. In vielen Fällen haben die zu verschiedenen Zeiten entwickelten Neubildungen ein gleich starkes Wachstum an den Tag gelegt, manchmal hat sogar die etwas später implantierte Generation die zuerst entstandene im Wachstum überflügelt."

Den naheliegenden Einwand, daß die Verschiedenheit der Resultate auf einer verschiedenen Virulenz der von ihnen und mir verwandten Tumoren beruhen könnte, weisen sie mit der Bemerkung zurück, die ich wieder wörtlich zitiere: „Wenn der Tumor A" — das ist der Stamm, mit dem sie gearbeitet haben — „in der Intensität des Wachstums an einige wenige der von Ehrlich beschriebenen enorm wachsenden Geschwülste nicht heranreicht, so gehört er offenbar doch auch nicht zu den langsam wachsenden, denn bei vielen unserer Versuchstiere hat der Tumor A in 2 bis 3 Monaten ein Gewicht erreicht, das dem Gewicht der Maus gleichkam. Das ist gewiß eine ganz erstaunliche Leistung abnormen Wachstums." Nun, meine Herren, groß und klein, schnell und langsam sind relative Begriffe. Was der eine auf Grund seiner Erfahrungen erstaunlich findet, hält der andere auf Grund der seinigen vielleicht für dürftig. Wenn das Wachstum der H. und P.schen Tumoren wirklich eine erstaunliche Leistung ist, so hält es ungemein schwer, für die ungefähr dreimal so schnelle Proliferationsenergie der für meine Athrepsieversuche verwendeten Geschwülste einen passenden Ausdruck zu finden. Tumoren von der Größe einer Maus erzielen wir zu tausenden nach 3—4 Wochen — ein Faktum, das allerdings stets das höchste Erstaunen der Kollegen erregt, die einen Einblick in unser Laboratorium tun. Das von Hertwig und Poll beschriebene erstaunliche Wachstum beobachten wir sogar nicht selten bei unserem Chondrom, das ich von der Athrepsie ausdrücklich ausgenommen habe. Ich zeige Ihnen hier z. B. eine Maus, die vor genau drei Monaten mit Chondrom geimpft wurde. Das Tier wurde vorgestern getötet. Es wog genau 60 g, und

da wir das Gewicht der Maus nicht höher als auf 20 g veranschlagen können, so handelt es sich hier um den exorbitanten, wohl noch nie beobachteten Fall, daß ein Tumor doppelt soviel wiegt wie der Organismus, der ihn trägt.

Mit Berücksichtigung meiner vorhin über die Virulenzsteigerung gemachten Aeußerungen ergibt sich also, daß die von Hertwig und Poll benutzten Tumoren nicht entfernt die Wuchskraft aufweisen wie diejenigen Geschwülste, mit denen ich gearbeitet habe. So können denn auch die differenten Resultate nicht überraschen. Wenn wir z. B. erfahren, daß Wassergas durch eine Röhre von einer Flamme getrieben bei einer Zuggeschwindigkeit von einem Meter Wasserstoffsuperoxyd bildet, so wird es niemand wundernehmen, daß bei einer minderen Geschwindigkeit sich diese Substanz nicht bildet. Auf keinen Fall kann das aber als eine Widerlegung einer positiven Tatsache angesehen werden.

Es bestehen aber in den Angaben Hertwigs und Polls auch merkwürdige Widersprüche. Wenn ihre Geschwulst wirklich in 2—3 Monaten das Gewicht der Maus erreicht, so versteht man nicht recht, warum sie gerade für diese Versuche vielfach Tiere genommen haben, die nach Monatsfrist erst erbsen- bis hirsekorngroße Tumoren aufweisen. Wo soll da ein athreptischer Einfluß herkommen? Ein Blick auf ihre Abbildungen genügt, um zu zeigen, daß ihre Versuchsresultate eher zugunsten als gegen die athreptische Immunität sprechen, denn entweder haben Vor- und Nachimpfung oder wenigstens eine von beiden zur Bildung von ganz winzigen Knötchen geführt. Vor allem haben aber die Autoren den schweren Fehler begangen, zu den Nachimpfungen keine Kontrollimpfungen auf gesunden Tieren anzulegen, ohne die ein Urteil über ein retardiertes Wachstum gar nicht möglich ist. Dies lag ihnen jedoch durchaus fern, da sie nur positiv und negativ kennen und alle Zwischenglieder ausschalten. Höchst charakteristisch ist in dieser Beziehung ihre bei der Erläuterung meiner Tabellen gemachte Angabe, daß die Tiere, die ich als fast 0 bezeichne, zu den erfolgreich geimpften zählen. Tatsächlich weiß jeder mit den einschlägigen Verhältnissen einigermaßen vertraute Forscher, daß mit der Bezeichnung „fast 0" nur die kleinen, stecknadelkopfgroßen Verdickungen gemeint sein können, die so häufig nach allen subkutanen Eingriffen entstehen und gewöhnlich mit Tumoren nichts zu tun haben. Es ist eben eine mißliche Sache, kritische Nachprüfungen mit unzulänglichen Mitteln anzustellen und eine auf langjährigen und umfangreichen Erfahrungen beruhende Theorie mit den Resultaten weniger und an ungeeignetem Material ausgeführter Versuche bekämpfen zu wollen. Der normale Gang ist jedenfalls der umgekehrte, daß die Kritik auf breitere Basis gestellt wird, als die ursprüngliche Angabe.

In entsprechender Weise hat Gierke[1]) neuerdings nach Versuchen im Londoner Institut angegeben, daß die Vorimpfung mit Tumoren — es handelt sich um die transplantablen hämorrhagischen Geschwülste — das Wachstum der zweiten Impfung nicht nur nicht hindere, sondern sogar begünstige. Die Erklärung ist nach dem eben Gesagten keine schwierige, wenn man bedenkt, daß ich mit dem höchst virulenten Passagenstamm, Gierke dagegen mit hämorrhagischen Tumoren arbeitet, die ich auch heute noch für die schwächst virulenten Arten halte.

---

1) l. c.

Neuere Experimente scheinen ja darauf hinzudeuten, daß von den Tumoren Substanzen ausgehen, die das Wachstum begünstigen können. Ich verweise hier auf die Arbeiten von Flexner und Jobling[1]), die gezeigt haben, daß man durch Injektion einer $^1/_2$ Stunde auf 56° erhitzten Emulsion von Rattentumoren bei der folgenden Tumortransplantation sowohl Proliferationskraft als Impfausbeute erheblich steigern kann, wenn zwischen Injektion und Transplantation 10—30 Tage verstreichen. Bei einem Intervall von nur 24 Stunden ist kein wachstumfördernder Erfolg bemerkbar. Andererseits ist es nach meinen Beobachtungen ganz sicher, daß stark avide und rapid wachsende Tumoren die Nahrungsstoffe fast vollständig für sich in Anspruch nehmen und so das Angehen von Sekundärimpfungen verhindern können. Diese beiden Momente können vielleicht bei allen Doppelimpfungen interferieren, und das schließliche Resultat wird eben im einzelnen Falle davon abhängen, welcher von ihnen mehr in den Vordergrund tritt. Bei dem Typus der stark aviden Tumoren, wie ich sie zur Verfügung habe, werden die Stoffe, die das Wachstum anregen, versagen müssen, weil eben die Möglichkeit der zum Wachstum notwendigen Nahrungsaufnahme nicht besteht. Je mehr aber die Nahrungsavidität abnimmt, je mehr kann die zellbegünstigende Wirkung der Carcinomsekrete zutage treten, und es wird daher nicht wundernehmen, daß bei den neueren Versuchen von Gierke eine Vorimpfung nicht nur nicht das Wachstum der zweiten Impfung verhindert, sondern es sogar deutlich begünstigt. Es handelt sich hier eben um die Extreme der gegebenen Möglichkeiten. Der Unterschied erklärt sich dadurch, daß ich mit ausgesucht virulenten Stämmen arbeite, Gierke aber mit Spontantumoren.

Solche scheinbaren Widersprüche finden wir ja in der Biologie tausendfach. Wir wissen ganz genau, daß wir mit Hilfe von Bakterien immunisieren können, so daß die Tiere gegen die betreffenden Bakterien gefeit sind. Diese Tatsache wird nicht dadurch widerlegt, daß in einer gewissen Periode die Tiere sogar überempfindlich gegen Bakterien sind und daß auch in der Immunitätsperiode die Erscheinungen der Anaphylaxie vorhanden sind. Aehnlich ist es auch mit der Serumüberempfindlichkeit.

Nach einer anderen Richtung gehen die Einwände von Borrel[2]). Derselbe macht den Erfolg der zweiten Impfung von der Methodik der ersten abhängig. Impfte er zuerst mit Brei, so sah er auch die zweite Impfung erfolglos verlaufen. Wurden jedoch zuerst kleinste Stückchen verimpft, so ging die zweite Impfung an. Zur Erklärung dieser Differenz nimmt er an, daß bei der Breiimpfung nur ein ganz kleiner Teil anwächst und sich allmählich zum Tumor entwickelt, alles übrige werde resorbiert und könne nur zur Bildung von Antikörpern Veranlassung geben. Da diese Antikörperbildung eine gewisse Zeit erfordere, so könne sie zwar nicht das Angehen der ersten Impfung verhindern, wohl aber das der zweiten, das ja erst Tage und Wochen später erfolgt, also zu einer Zeit, wo die Antikörper eventuell reichlich im Blute kreisen. Bei der Stückchenimpfung finde dagegen eine irgendwie in Betracht kommende Resorption nicht statt, so daß die schädigende Wirkung der Antikörper hier ausgeschaltet ist. Gegen diese Auffassung läßt sich schon vom rein theoretischen Standpunkt manches einwenden. Zunächst ist es eine von uns in Hunderten von Fällen gemachte Erfahrung, daß Tumoren nach der Breiimpfung ein sehr viel schnelleres Wachstum

1) Proc. of the Society for exp. biol. and med., New-York, June 22, 1907.
2) l. c.

zeigen als nach der Stückchenimpfung, eine Differenz, die man auf Wochen hinaus noch verfolgen kann. Diese Erscheinung ist mit der Annahme von Antikörpern schwer in Einklang zu bringen. Ferner hat Schoene[1]) gezeigt, daß Tiere, die nach operativer Entfernung eines großen Tumors nachgeimpft wurden, gegen diese zweite Impfung nicht immun waren. Könnte hier vielleicht der Einwand erhoben werden, daß durch die für den Mäuseorganismus immerhin eingreifende Operation die Immunität gebrochen würde, so ist dieser Einwand für die analogen und in ihren Resultaten identischen Versuche Stickers[2]) bei Hunden nicht stichhaltig. Auch diese Tatsachen sprechen dafür, daß durch die Breiimpfung eine auf der Bildung von Antikörpern beruhende wahrnehmbare Immunität nicht zustande kommt.

Gierke, der sich den Borrelschen Anschauungen im wesentlichen anschließt, betont hauptsächlich den Einfluß der Dose und glaubt, daß bei reichlichen Breiimpfungen durch Resorption eine Immunität gegen den nachgeimpften Tumor zustande kommen könne. Er hat jedoch für diese Anschauung keinen Beweis erbracht, denn seine allerdings nicht ganz klar ausgedrückten Angaben sprechen eher gegen als für seinen Standpunkt. Er sagt wörtlich: „In einigen Versuchsreihen schien es auch, als ob die Nachimpfung schlechter ausfällt, wenn das Tumorenwachstum von großen Dosen seinen Ausgang genommen hatte. Speziell darauf gerichtete Experimente haben mich aber den strikten Beweis nicht führen lassen, da die Versuchsreihen schlecht ausgefallen sind.“ Es ist nicht klar ersichtlich, ob Gierke mit dem Ausdruck „schlecht ausgefallen“ das schlechte Angehen der ersten Impfung — einmal waren unter 18 Impfungen 8, das zweite Mal unter 31 Impfungen 9 erfolgreich — oder die Nichtbestätigung seiner Annahme meint, da die Nachimpfung bei 8 mit großen Dosen (0,3 ccm) vorgeimpften Tieren 3mal, dagegen bei 9 mit kleinen Dosen (0,05 ccm) vorgeimpften Tieren nur 2mal positiv ausfielen. Uebrigens fügt er auch in einer Anmerkung hinzu: „Herr Dr. Bashford teilte mir kürzlich mit, daß nach Versuchen von Dr. Russel auch bei anderen Tumoren sich ein deutlicher Einfluß der großen Dosen nicht hat nachweisen lassen. Vielleicht besteht auch hier ein Unterschied zwischen den primären und den längere Zeit transplantierten Geschwülsten.“

Wenn wir uns aber auf den Borrelschen Standpunkt stellen und annehmen, daß durch die mit einer Breiimpfung verknüpfte Resorption stets Antikörper in größerer Menge erzeugt werden — eine Annahme, für die, wie gesagt, bisher ein zwingender Beweis noch nicht erbracht ist — so ist es schwer verständlich, warum dieser Antikörpergehalt nicht auch das Wachstum des zuerst geimpften Tumors hemmt. Denn 1) kann als sicher angenommen werden, daß ein schon angegangener, also vaskularisierter Tumor viel besser Gelegenheit hat, mit den im Blute kreisenden Antikörpern in direkten Kontakt zu kommen als ein frisches, subkutanes Impfdepot, und 2) weiß jeder Experimentator, daß selbst ziemlich große Spontan- und Impftumoren gelegentlich spontan resorbiert werden. Nun könnte man allerdings einwenden, daß der wachsende Tumor gegen die neugebildeten Antikörper fest geworden ist, sich ihnen adaptiert hat, und daß damit ein schädigender Einfluß auf diese Tumoren eliminiert ist. Wenn man ein mit einem derartigen serumfesten Tumor

---

1) Schoene, Deutsche med. Wochenschr., 1907.
2) Sticker, Münchener med. Wochenschr., 1906, No. 39.

behaftetes Tier mit nicht serumfesten virulenten Tumorzellen nachimpft, so wäre es denkbar, daß diese Nachimpfung negativ verläuft. Tatsächlich werden ja aber alle diese Nachimpfungen mit Geschwülsten vorgenommen, die in vielen Generationen fortdauernd Breiimpfpassagen durchgemacht haben, mithin die gleiche Festigkeit erzielt haben müßten, wie der erste geimpfte Tumor. Es ist daher nicht der geringste Grund dafür vorhanden, die vor- und nachgeimpften Zellen hinsichtlich ihrer Festigkeit gegen die neugebildeten Antikörper verschieden zu beurteilen, womit die Borrelsche Deutung als widerlegt betrachtet werden kann.

Trotzdem schien es mir aber nötig, die Borrelschen Versuche sorgfältig nachzuprüfen, zumal dieser Autor kein ausführliches Protokoll veröffentlicht und anscheinend ebenfalls ohne Kontrollimpfungen gearbeitet hat. Ich zeige Ihnen hier die Resultate dieser Versuche.

Tabelle I. Die Vorimpfung geschah am 12. August mit Carcinomstückchen, die Nachimpfung am 12. September mit Carcinombrei. Beide Male wurde Stamm 5 verwandt. Die vorgeimpften Tumoren sind rot, die nachgeimpften sowie die Kontrollen schwarz gezeichnet. Der Gegensatz der Größe der nachgeimpften Tumoren zu derjenigen der in der oberen Reihe dargestellten Kontrollen ist evident.

Analog sind die Resultate auf Tabelle II. Das Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Tumoren betrug 0,95, das der Kontrollen 2,8. Der in gleicher Weise angestellte Versuch auf Tabelle III gibt für die nachgeimpften Tumoren ein Durchschnittsgewicht von 1,65, für die Kontrollen 4,7 g.

In den auf Tabelle IV dargestellten Versuchen geschah die Vorimpfung mit Carcinomstückchen, die Nachimpfung teils mit Stückchen, teils mit Brei. Das Durchschnittsgewicht beträgt für die nachgeimpften Tumoren 1,5, für die Kontrollen 3,6.

Tabelle V stellt den analogen Versuch mit Sarkom dar. Hier ist die Gewichtsdifferenz noch größer, da die nachgeimpften Tumoren durchschnittlich nur 0,06, die Kontrollen 0,42 wiegen.

Wir sehen also, daß auch bei der Stückchenimpfung die athreptische Immunität nachweisbar ist, wenngleich allerdings zuzugeben ist, daß dieselbe hier nicht immer den Grad wie bei der Breiimpfung erreicht. Die Erklärung hierfür scheint mir aber ganz wo anders zu liegen als da, wo Borrel sie sucht, und zwar auch wieder auf athreptischem Gebiet. Wie oben erwähnt, geht eben nach der Stückchenimpfung das Wachstum wesentlich langsamer vor sich als nach der Breiimpfung. Mit diesem verlangsamten Wachstum scheidet aber gerade ein Hauptmoment für das Zustandekommen der athreptischen Immunität, wenn nicht vollständig, so doch zum großen Teil aus, und es kann daher nicht wundernehmen, wenn unter diesen Verhältnissen die Athrepsie quantitativ herabgesetzt und daher nicht so überzeugend wie bei der Breiimpfung zur Erscheinung kommt.

Meine Herren, die die Athrepsie betreffenden Vorstellungen, welche ich Ihnen hier entwickelt habe, sind ja in ihrem Grundprinzip kein absolutes Novum, sondern auf anderen Gebieten schon lange bekannt. Ich darf hier vielleicht die Tatsache erwähnen, daß manche Pflanzen selbst auf beträchtliche Entfernungen Nährstoffe dem Boden entziehen und damit das Gedeihen anderer Pflanzen in diesem Bezirk unmöglich machen. Dies ist z. B. eine wohlbekannte Eigenschaft des Eucalyptusbaumes. Noch näher stehen den Verhältnissen bei unseren Tumoren gewisse Erscheinungen in der Bakteriologie. Ich erinnere nur an die Bereitung der Bierwürze.

Tabelle I.

Carcinom 5, vorgeimpft am 12. August mit Stückchen, nachgeimpft am 12. September mit Brei. † 18. Oktober.

Kontrollen.

0

0 0 0

Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Tabelle II.

Carcinom 5, vorgeimpft am 7. August mit Stückchen, nachgeimpft am 25. September mit Brei. † 29. Oktober.

Kontrollen.

Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { **der nachgeimpften Tumoren . . . . . . 0,95**; **der Kontrolltumoren . 2,8** }

Tabelle III.

Carcinom 5, vorgeimpft am 20. September mit Stückchen, nachgeimpft am 5. Oktober mit Brei. † 4. November.

Kontrollen.

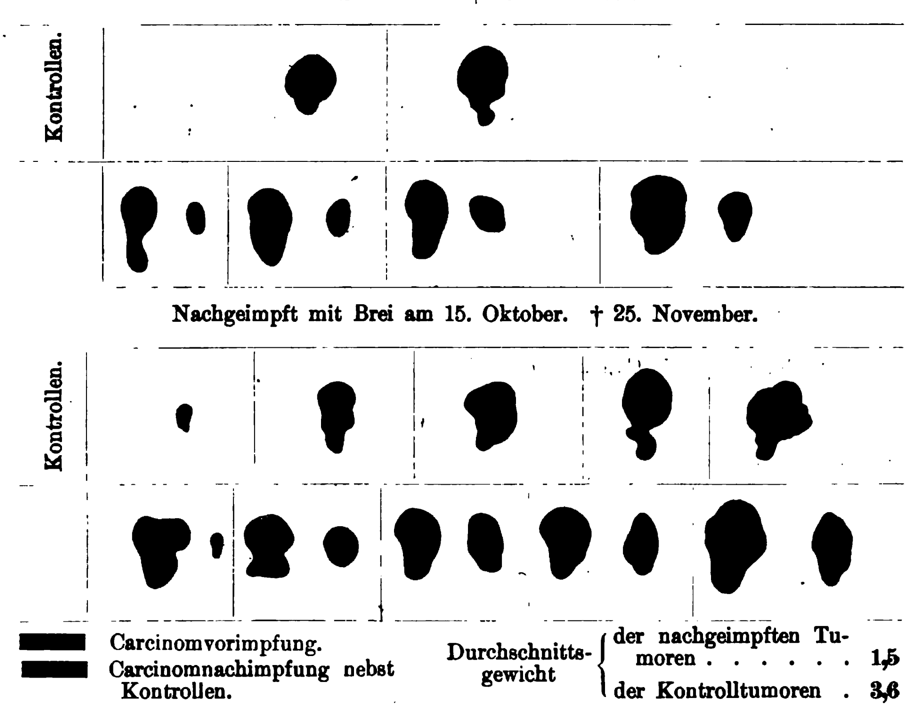
Vorimpfung mit Carcinom.

Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { **der nachgeimpften Tumoren . . . . . . 1,65**; **der Kontrolltumoren . 4,7** }

Tabelle IV.

Carcinom 5, vorgeimpft am 10. September mit Stückchen, nachgeimpft am 15. Oktober mit Stückchen. † 25. November.



Carcinomvorimpfung.
Carcinomnachimpfung nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 1,5
der Kontrolltumoren . 3,6 }

Tabelle V.

Sarkom 7, vorgeimpft am 20. September mit Stückchen,

nachgeimpft am 8. Oktober mit Stückchen, † 23. Oktober.

nachgeimpft am 8. Oktober mit Brei. † 23. Oktober.

Kontrollen

0 0

Kontrollen

0 0 0 0

† 20. Okt. † 21. Okt. † 23. Oktober. † 12. Okt. † 19. Okt. † 23. Oktober.

Vorimpfung mit Rundzellensarkom.
Nachimpfung mit Rundzellensarkom nebst Kontrollen.

Durchschnittsgewicht { der nachgeimpften Tumoren 0,06
der Kontrolltumoren . 0,42 }

Vorgeimpft am 11. Jan. mit Sarkom 16.
Vorgeimpft am 11. Jan. mit Sarkom 7.
Kontrollen 11.
0
Vorimpfung mit Spindelzellensarkom.
Vorimpfung mit Rundzellensarkom.
Nachimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen auf nicht vorgeimpften Tieren.
Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Tumoren 0,1
der Kontrolltumoren . . 1,4

Tabelle VIII.

Carcinom 11, geimpft am 13. Januar 1908. † 10. Februar.

Nachgeimpft am 22. Jan. mit Sarkom 16.						0 0
Kontrollen Sarkom 16.	† 8. Febr.					0
Nachgeimpft am 22. Jan. mit Sarkom 7.					0	0 0
Kontrollen Sarkom 7.	† 5. Febr.					0
Kontrollen Carcinom 11.					0	

Vorimpfung mit Carcinom nebst Kontrollen.	**Durchschnittsgewicht der vorgeimpften Carcinome . . . . 2,2** **Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren . 5,3**
Nachimpfung mit Spindelzellensarkom nebst Kontrollen.	Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Spindelzellensarkome . . . . 2,9 Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren . 3,7
Nachimpfung mit Rundzellensarkom nebst Kontrollen.	Durchschnittsgewicht der nachgeimpften Rundzellensarkome . . . . 3,0 Durchschnittsgewicht der Kontrolltumoren . 4,0

Trotzdem keinerlei Vorkehrungen getroffen werden, die Bakterien beim Gärungsprozeß auszuschalten, so entwickeln sich doch ausschließlich die Hefen. Wir haben jedoch direkte experimentelle Beweise für das Bestehen athreptischer Einflüsse in den Resultaten künstlicher Tumormischungen, über die Apolant[1]) ausführlich berichtet hat. Wenn vor mehreren Jahren eine Mischung eines unserer Sarkome und Carcinome einem Tier injiziert wurde, so entwickelte sich prompt ein Mischtumor, ein Carcinoma sarcomatodes. Macht man den gleichen Versuch heute, nachdem sich inzwischen die Virulenzverhältnisse außerordentlich zugunsten des Sarkoms verschoben haben, so entsteht lediglich ein Reinsarkom. Interessanterweise läßt sich nun die Virulenz des Sarkoms durch Einwirkung starker Kältegrade so abschwächen, daß ein Ausgleich der Virulenz des Sarkoms und Carcinoms zustande kommt und damit auch wieder die Entwicklung der Mischgeschwulst. Bei noch weiterer Schwächung der Sarkomvirulenz entsteht aus der Mischimpfung schließlich

1) Apolant, Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 6, Heft 2.

ein Reinsarkom. Die Resultate zeigen deutlich, daß es sich hier lediglich und ausschließlich um das Ueberwuchern der stärkeren Komponente handelt, d. h. derjenigen, welche die Nährstoffe stärker an sich reißt. Von der Wirkung irgendwelcher Antikörper kann dabei gar keine Rede sein. Stellen wir uns nun vor, daß ein hochvirulentes Sarkom und ein schwächer virulentes Carcinom nicht gemischt, sondern getrennt auf zwei verschiedenen Seiten eingeimpft wird, so tritt damit keine wesentliche Veränderung der athreptischen Einflüsse ein, und es ist uns daher durchaus verständlich, wenn auch unter diesen Bedingungen nur die eine Tumorform zur Entwicklung gelangt.

Auf Grund dieser Tatsachen und Ueberlegungen suchte ich nun in einem grundlegenden Doppelversuch das Vorhandensein athreptischer Einflüsse exakt zu beweisen, indem ich Vor- und Nachimpfung nicht mit demselben Tumor machte, sondern mit verschiedenen Geschwülsten, die sowohl im Bau als in der Virulenz differierten. In der einen Versuchsreihe, die auf Tafel VI und VII dargestellt ist, geschah die Vorimpfung mit hochvirulenten Sarkomen, und zwar sowohl mit Spindel- als mit Rundzellensarkomen, die Nachimpfung nach 9 resp. 14 Tagen mit einem schwächer virulenten Carcinom. Wir erhielten das eklatante Resultat, daß bei der Nachimpfung nach 14 Tagen kein einziges Carcinom anging und bei der nach 9 Tagen unter 18 Impfungen nur 2mal ein kümmerliches Wachstum erzielt wurde. Die Kontrollen ergaben in beiden Fällen eine gute Ausbeute. Allerdings ist ein Teil der doppelt geimpften Tiere infolge der rapiden Entwicklung des ersten Tumors schon früher gestorben. Indessen ist die Differenz des Angehens, auch wenn man von diesen frühzeitig gestorbenen Tieren absieht, in die Augen springend.

Während also in diesen Versuchen der hochvirulente Tumor vorgeimpft, der schwach virulente nachgeimpft wurde, zeigt Tabelle VIII die umgekehrte Anordnung: Vorimpfung mit Carcinom, Nachimpfung 9 Tage später mit hochvirulentem Sarkom. Auch hier wurden zu den Nachimpfungen sowohl Spindelzellen- als Rundzellensarkome benutzt, und außerdem wurden zu allen Impfungen Kontrollen angelegt, so daß sowohl Carcinom-, wie Spindelzellen- und Rundzellensarkom-Kontrollen verzeichnet sind. Das Resultat ist nun ein sehr interessantes. Während nämlich die Differenz zwischen der Größe der nachgeimpften Sarkome und der der Kontrollen nur gering ist (2,9 zu 3,7 und 3,0 zu 4,0), ist der Unterschied zwischen dem vorgeimpften Carcinom und dessen Kontrollen recht erheblich, nämlich 2,2 zu 5,3. Daraus ergibt sich also, daß ein schwächer avider, vorgeimpfter Tumor einen stark aviden nachgeimpften in seinem Wachstum nur wenig hemmt, daß er dagegen trotz seines größeren Alters von dem später geimpften noch deutlich in seiner Entwicklung zurückgehalten wird. Gerade dieser letzte Versuch zeigt in schlagender Weise die Bedeutung athreptischer Einflüsse.

Diese Versuche können also vollständig in Analogie zu den Tumormischungen gesetzt werden, da in beiden Fällen die Entwicklung verschiedener Tumoren auf demselben Tier in gradueller Abhängigkeit von der Virulenz, d. h. von der Avidität der Zellen zu den Nährstoffen steht. Um das Prinzip der Athrepsie zu beweisen, genügt es in einer Reihe sicherer Experimente zu zeigen, daß ein wachsender Tumor imstande ist, hemmend auf das Wachstum eines anderen zu wirken. Denn auch eine Proliferationshemmung ist der Ausdruck einer partiellen Immunität.

Endlich möchte ich hier auf die von vielen Autoren, so von Haaland und auch von uns wiederholt konstatierte Tatsache hinweisen,

daß Tumorimpfungen bei graviden Tieren außerordentlich häufig negativ verlaufen, oder zum mindesten von stark retardiertem Geschwulstwachstum verfolgt sind. Es spricht nicht gegen die athreptische Auffassung dieser Erscheinung, daß wir andererseits in der Gravidität manche Wachstumssteigerung beobachten können. Denn offenbar handelt es sich hierbei, wie namentlich die bekannten schönen Versuche Starlings gezeigt haben, um ganz spezifische Wuchsstoffe, die für die Athrepsiefrage nicht in Betracht kommen. Auf eine solche Spezifität ist wohl auch die Beobachtung Askanazys zurückzuführen, daß gerade bei trächtigen Ratten ein besseres Auswachsen verimpfter Embryonalzellen zu Teratoidgeschwülsten zu konstatieren ist.

Ich muß hier noch einen Punkt besprechen, der mir von prinzipieller Wichtigkeit zu sein scheint. — Daß bei Carcinomüberimpfungen nur die eingeführten Zellen sich vermehren, und daß das bindegewebige Stroma vom Wirt herrührt, ist von Jensen mit Präzision betont, und dann weiterhin durch sehr sorgfältige Untersuchungen von Bashford an Schnittserien festgelegt worden. Ich habe mich dann weiter, zum Teil mit Apolant, in einer Reihe von Aufsätzen zu zeigen bemüht, daß die Sarkomentwicklung in der Weise gedeutet werden muß, daß die Zellen des Epithels in einem gewissen Moment außerordentlich starke Reizwirkung auf das Bindegewebe ausüben und bei besonders empfindlichen Tieren zu bindegewebigen Wucherungen führen, die als solche dann weiterentwickelt werden.

Vor zwei Jahren habe ich das hämorrhagische Mäusechondrom beschrieben und ausführlich auseinandergesetzt, daß die hämorrhagische Beschaffenheit dadurch zustande kommt, daß die Zellen des letzteren eine besonders große chemotaktische Wirkung auf die Angioblasten ausüben und so schon frühzeitig ein mächtiges Hineinsprossen der Kapillaren verursachen. Ich habe weiterhin gezeigt, daß diese angioblastische Funktion der Tumoren in verschiedener Weise denselben geraubt werden kann: erstens verlieren Chondrompartikelchen, die lange der Kälte ausgesetzt sind, diese Funktion und zeigen ein kümmerliches Wachstum. Dasselbe kann man auch beobachten bei Tieren, die eine partielle Immunität besitzen. Auch hier wachsen die Tumorstückchen nur ganz langsam mit zentraler Nekrose und ohne Gefäße als weiße kümmerliche Gebilde. Es ist aus diesen Angaben ersichtlich, daß ich zwei Arten spezifischer Reize genau unterschieden habe: den angioblastischen und den fibroblastischen.

Es hat mich daher etwas überrascht, daß Gierke in seinem neuesten, mir soeben zugesandten Aufsatz diese Frage behandelt, ohne unserer seit Jahren kundgegebenen Feststellung auch nur mit einem Worte zu gedenken, daß er vielmehr diese ganze Anschauung auf Bashford, Moore und Haaland zurückführt. Allerdings haben diese Autoren mit dem hämorrhagischen Mäusecarcinom gearbeitet, während meine Schlüsse sich vorwiegend auf Chondrom bezogen; jedoch ist dies ja kein prinzipieller Unterschied. Ich habe damals in meinem Vortrage mitgeteilt, daß es mir auch in diesem Falle gelungen ist, ein hämorrhagisches Carcinom zu überimpfen, und daraus den Schluß gezogen, daß das spontane Mäusecarcinom an und für sich sehr wenig virulent ist, und daß sein Wachstum vorwiegend den angiotaktischen Eigenschaften zu verdanken ist, die eine maximale Ernährung des Spontantumors ermöglichen. Da nun gerade diese angiotaktischen Eigenschaften, wie wir in Versuchen mit Chondromzellen gezeigt haben, besonders leicht

leiden, habe ich den negativen Impfausfall bei dieser Form der Neubildung durch eben diese Schädigung erklärt. Offenbar ist dies Gierke, der angibt, daß ich nicht einen einzigen hämorrhagischen Mäusetumor überpflanzt habe, aus dem Gedächtnis geschwunden, da er in meinen Worten auch eine so leichte Erklärung der ihm so wunderbar erscheinenden Tatsache findet, daß bei den hämorrhagischen Tumoren die Impfung mit Stückchen, die ja viel schonender ist als das grobe Zertrümmern, bessere Resultate ergibt. Der Umstand, daß bisher von den hämorrhagischen transplantierten Tumoren noch keiner in Sarkom sich umgewandelt hat, ist der Ausgangspunkt für die Gierkesche Betrachtung. Nach meiner Ansicht ist eine solche Eventualität bei den weniger virulenten Formen auch nicht mit Sicherheit zu erwarten, aber die Frage wird sich erst in Jahren entscheiden lassen.

Ich komme nun noch auf einen Punkt, der mehr als alle anderen imstande ist, Schwierigkeiten und Differenzen, die im Carcinomgebiet so häufig aufgetaucht sind, zu erklären. Es ist dies die außerordentlich große Varietät, die in den Stämmen originär vorhanden ist, oder auch noch durch die nachfolgenden Passagen bedeutend gesteigert werden kann. Solchen Differenzen begegnen wir z. B. auch in der Sarkomentwicklung. Einzelne Stämme sind schon von Anfang an sarkomatös, andere werden es nach ein, zwei Jahren, und wieder andere, wie der Jensensche Stamm, hat noch nach 6 Jahren diesen Typus nicht erreicht.

Aehnlich ist es mit der Virulenzsteigerung. Hier gelingt es, einen Teil der Tumoren durch ausgewählte Passagen ad maximum zur Virulenzsteigerung zu bringen, während ein zweiter Stamm — und wir verfügen über einen solchen — trotz aller Mühe sein anfängliches sehr geringes Wachstum unverändert behalten hat. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Ueberpflanzbarkeit von Stämmen auf verschiedene Mäuserassen. In dem einen Fall ist die Rassengleichheit für die Transplantierbarkeit eine conditio sine qua non, während sie in einem anderen Fall nicht die geringste Rolle zu spielen scheint. Es ist wohl selbstverständlich, daß die Resultate, die zwei verschiedene Autoren erhalten haben, in hohem Grade abhängig sind von den Funktionen des von ihnen verwandten Stammes, und so kann es kommen, daß eine Tatsache, die von einem Autor zu einer bestimmten Periode erzielt worden ist, in einer späteren Periode nicht mehr erreicht werden kann.

Es ist zu bedauern, daß diese Auffassung in den Publikationen der letzten Jahre so sehr in den Hintergrund gedrängt ist. Wenn A bei seinen Versuchen etwas anderes findet als B, so wird gleich gefolgert, daß Bs Angaben unrichtig und durch fehlerhafte Methodik gewonnen seien. Wir würden viel weiter kommen, wenn man diesen schroffen und unberechtigten Standpunkt weniger in den Vordergrund schieben und sich bemühen würde, in das Wesen dieser Differenz einzudringen, und das Bindeglied zwischen extremen Resultaten aufzuklären. Dieses scheint mir aber größtenteils in der funktionellen Differenz der Carcinomstämme zu liegen.

Nun, meine Herren, eile ich zum Schluß. Wenn in meinen Betrachtungen die Funktionen der Athrepsie eine vorwiegende Rolle gespielt haben, so geschah dies aus dem Grunde, weil nach meiner Ansicht die Athrepsie ein Grundgesetz darstellt, das in vielen Gebieten der Biologie eine große Rolle spielt. Besonders gilt das in der Lehre von den Geschwülsten, und deswegen war es eben mein Bestreben, durch ein-

wandfreie Experimente das Bestehen athreptischer Funktionen zu sichern. Daß die normale Immunität nicht auf Antikörper, sondern auf diese Grundlage zurückzuführen ist, halte ich für fast sicher, und ich glaube daher, daß man nach dem Prinzip „non magistri, sed discipuli naturae" auch bei den kurativen Bestrebungen sich von diesen Gesichtspunkten wird leiten lassen müssen.

IV.

Herr Lubarsch-Düsseldorf:

III. Referat über die Genese des Carcinoms.

Wo wir in der Natur das Werden eines lebendigen Organismus verfolgen wollen, gehen wir darauf aus, von den ersten Stadien an bis zur Vollendung die einzelnen Entwicklungsvorgänge kennen zu lernen, und wenn uns die Natur nicht selbst alle Stadien in reiner Form darbietet, verschaffen wir uns durch den Versuch nach Möglichkeit eine lückenlose Reihe von Entwicklungsstufen, deren Alter wir selbst bestimmen und genau kennen. Erst seit Anwendung dieser Methodik können wir von einer wissenschaftlichen Entwicklungsgeschichte der Organismen reden, und wenn wir bedenken, daß doch auf diesem Gebiete, trotz des reichhaltigen, von Natur und Experiment dargebotenen Materials noch mannigfache Streitpunkte über die Genese einzelner Organe übrig geblieben sind, so werden wir begreifen, wie ungeheuer die Schwierigkeiten sind, die Entstehung eines Organismus zu erkennen, von dem wir weder Anfangs- noch Entwicklungsstadien experimentell uns verschaffen können und dessen verschiedene Altersstufen auch von der Natur nicht scharf gekennzeichnet sind.

Diese Ueberlegungen sind es, die sich mir immer wieder aufdrängten, als ich die mir übertragene Aufgabe übernahm, Ihnen einen Bericht über die Genese des Carcinoms zu erstatten. Wie sollen wir hier zu klaren und eindeutigen Ergebnissen kommen, wo wir doch außer stande sind, willkürlich uns verschiedene Entwicklungsstadien zu verschaffen? Und nicht nur die Unmöglichkeit der experimentellen Erzeugung von Krebs macht die Aufgabe zu einer so schwierigen, sondern auch der Umstand, daß die uns zur Untersuchung kommenden Krebsgeschwülste keineswegs ohne weiteres leicht in ihrem Alter bestimmt werden können. Wir können nicht den Satz aufstellen, daß ein sehr kleiner Krebs auch stets ein sehr junger ist, denn wir kennen bei dieser Neubildung Wachstumsstillstände wie ausgedehnte Rückbildungsvorgänge, aus denen wir schließen müssen, daß kleine Krebse auch recht alt sein können und wenig geeignet sind, uns die Entstehungsgeschichte der Neubildung klar zu verraten. Der Hauptübelstand aber ist und bleibt es, daß wir eine Neubildung als Carcinom überhaupt erst erkennen können, wenn die ersten Entwicklungsvorgänge bereits vorüber sind. Denn wir haben nur ein sicheres Kriterium der Abgrenzung des Carcinoms von anderen epithelialen Neubildungen, das ist das destruierende Wachstum. Weder gewisse Veränderungen im Bau und Teilung der Epithelien, noch die Bildung solider Epithelstränge,

oder heterotope Lagerung ermöglichen uns mit Sicherheit die Diagnose des Carcinoms — erst dann können wir von einem solchen sprechen, wenn wir die Anzeichen destruierenden Wachstums der Epithelien vor uns haben. Es ist klar, wie sehr hierdurch die Anzahl der für das Studium der Genese brauchbaren Beobachtungen eingeschränkt wird, und wie nur ausnahmsweise Stadien uns zu Gesicht kommen werden, die ein einigermaßen sicheres Urteil gestatten.

Diese Schwierigkeiten erklären auch die zahlreichen Widersprüche, die zwischen anerkannten Autoren auf diesem Gebiete bestehen und machen es — wenigstens psychologisch — verständlich, daß einige Verzweiflungshypothesen aufgestellt sind, nach denen die Zellen der Carcinome überhaupt nicht von den Epithelien des krebskranken Individuums abstammen sollen. Ich übergehe hier die Behauptungen von L. Pfeiffer und Adamkiewicz, wonach die Krebszellen selbst parasitäre Protozoen seien, und lasse mich auch nicht auf eine Widerlegung der Auffassung Kellings ein, daß die Krebszellen von niederen Tieren (Würmern, Amphibien etc.) herstammten und auf höhere Tiere oder Menschen übertragen hier die krebsige Wucherung erzeugten. Dagegen muß doch kurz eingegangen werden auf Stickers[1]) Versuch, „die Krebsentstehung ohne Hilfe von Nebenhypothesen durch die Annahme zu erklären, daß es sich in jedem Falle von Geschwulstbildung um eine Implantation arteigner, aber körperfremder Zellen handele".

Man kann zunächst davon absehen, daß die Stickersche Annahme nur eine Verschiebung der Frage bedeutet und nur ebensoviel nützt, wie wenn wir die Frage nach der Entstehung von Lebewesen auf der Erde dadurch zu lösen meinen, daß wir die erste Entstehung von unserem Planeten auf einen anderen verlegen. Aber wir brauchen nur die Konsequenzen von Stickers Hypothese zu ziehen, um einzusehen, daß sie nicht nur ganz mangelhaft begründet, sondern auch gänzlich unhaltbar und unwahrscheinlich ist. An eine Implantation könnte im günstigsten Falle doch nur gedacht werden an der Körperoberfläche und den mit der Außenwelt in direktem Zusammenhang stehenden Körperhöhlen und Eingeweiden; wie sollte man aber die primären Geschwülste des Gehirns, der Niere, Leber, Nebenniere u. s. w. auf eine Implantation körperfremder Zellen beziehen, ganz zu geschweigen von den in Embryomen auftretenden Haut- und Darmkrebsen. Und welche Fülle von Hilfshypothesen mußten herangezogen werden, um das Haftenbleiben von Zellen in den Verdauungswegen wahrscheinlich zu machen; auch mußte man ja, wie schon Ribbert[2]) hervorhebt, annehmen, daß jede besondere Krebsart auch von der gleichen Art durch Transplantation übertragen wird, also ein Plattenepithelkrebs stets von einem solchen, ein adenomatöser Zylinderepithelkrebs ebenfalls von einen derartigen u. s. w. abstammt, was natürlich eine große Menge von höchst unwahrscheinlichen Annahmen voraussetzt.

Wenden wir uns nun zum Studium der Histogenese des Krebses, so können wir zunächst nur eines als völlig sicher gestellt betrachten, daß nämlich die Krebszellen von Epithelien abstammen. Alle anderen Auffassungen, sowohl die Virchows von der Bildung der Krebszellen aus Bindegewebszellen, wie die Kösters von der Entstehung aus Lymphgefäßendothelien können als überwunden betrachtet werden und finden

1) Sticker, Wesen und Entstehung der Krebskrankheit etc. Medizin. Klinik, 1907, No. 37.

2) Ribbert, Geschwulstlehre, Nachtrag 2.

keine Verteidiger mehr. Sobald wir aber weitergehen und nähere Angaben über die Art der Entwicklung aus den Epithelien des Mutterbodens machen wollen, vagieren die Schwierigkeiten. Hier müssen wir zuerst die Frage aufwerfen, an was für Material können wir die histologische Entwicklung des Carcinoms erforschen. Auf diesem Gebiete haben sich bekanntlich die Anschauungen in den letzten 10 Jahren durch die unermüdliche Tätigkeit Ribberts erheblich geändert. Glaubte man früher, daß an den Rändern selbst großer, fertiger Carcinome die Entstehung des Krebses erkannt werden könnte, so ist diese Anschauung jetzt so gut wie vollkommen verlassen. Es herrscht förmlich das Dogma, daß ein Krebs nur aus sich herauswächst, daß er nie durch Apposition sich vergrößert, und daß lediglich die Untersuchung sogenannter beginnender Carcinome ein Bild der Krebsentwicklung geben könne.

Die experimentellen Untersuchungen über transplantierbare Carcinome von Ratten und Mäusen unterstützen diese Auffassung über das Krebswachstum und so ist die Voraussetzung, auf der die grundlegenden Untersuchungen von Thiersch und Waldeyer beruhten, ganz aufgegeben. Man ist meiner Meinung nach hierin wieder zu weit gegangen und es ist besonders interessant, daß sich eine gewisse Reaktion gegen diesen Standpunkt bei Ribbert selbst bemerkbar macht, wenn er jetzt hervorhebt, daß der Ausgang des Carcinoms oft nicht von einem einzigen Epithelbezirk, sondern von verschiedenen benachbarten stattfände und Bilder aus der Nachbarschaft von Krebsen zum Studium der Histogenese heranzieht. Im übrigen ist es mir immer unverständlich gewesen, warum gerade Ribbert zunächst die unizentrische Entstehung der Carcinome in den Vordergrund stellte; mochte sie nach seiner allgemeinen Geschwulsttheorie auch noch so wahrscheinlich sein, seine besondere Krebstheorie verlangte eher die umgekehrte Auffassung. Denn wenn eine starke subepitheliale Bindegewebsentzündung den eigentlichen Anstoß zur Krebsentwicklung gibt, so mußten die Epithelien am Rande eines Carcinoms, wo wir meist die stärkste Entzündung finden, besonders leicht zu krebsigem Wachstum angeregt werden. In der Tat findet man auch in unmittelbarer oder etwas entfernterer Nachbarschaft von Haut- und Schleimhautkrebsen alle die Bilder, die Ribbert als „beginnende Carcinome“ gedeutet hat: das wurzelartige Tiefersprossen des Deckepithels, dichotomische Verzweigungen von Drüsen, begleitet von ausgesprochen zelliger Umwandlung des Bindegewebes. — Von größerer Bedeutung scheint mir aber noch ein anderer Umstand, der neuerdings wieder von Letulle[1]) betont worden ist, daß sich nämlich das Epithel in der Nachbarschaft von Primärkrebsen grundsätzlich anders verhält als im Bereiche sekundärer Krebse oder, wie ich es noch allgemeiner ausdrücken möchte: gleichartiges Epithel verhält sich in der Nachbarschaft von Krebsen anders als ungleichartiges. Sehen wir uns ein Carcinom der Gallenblase an, das in Gallengänge und Duodenum hineinwächst, so bemerken wir eine außerordentliche Widerstandsfähigkeit des Epithels der Brunnerschen Drüsen, das mitten unter massenhaften Krebsalveolen und -strängen in unveränderter Eigenart hervortritt; ebenso bleiben Schweiß- und Talgdrüsen im Bereiche von Hautcarcinomen, Cardia- und Schleimdrüsen beim Tieferwachsen von Speiseröhrenkrebsen überaus lange unverändert erhalten. Ganz anders ist dagegen das Verhalten des gleichartigen Epithels in der Nachbarschaft des Primärtumors. Besonders deutlich sehen wir das meist bei selbst

1) Letulle, Contribution à l'histopathologie générale de cancer. Arch. de méd. expérim., T. 19, p. 613.

wenig vorgeschrittenen Krebsen der Magenschleimhaut, aber auch der Speiseröhre und der Haut. — Hier ist die Grenze zwischen krebsigen Wucherungen und erhaltenem Deck- bezw. Drüsenepithel keineswegs stets eine scharfe; dieselben morphologischen Veränderungen wie das Krebsepithel, auf die ich später noch näher eingehe, weist auch nicht selten in großer Ausdehnung das noch nicht in krebsiger Wucherung befindliche Epithel der Nachbarschaft auf; es verhält sich meist nicht rein passiv, sondern läßt kleine Sprossenbildungen etc. erkennen. Es handelt sich hier natürlich nicht um solche Bilder, die dadurch hervorgerufen sind, daß sich Krebsepithel an Stelle von alten Drüsenformationen des Deckepithels gesetzt hat, was überhaupt viel seltener und erst bei sehr vorgeschrittenen Krebsen der Fall ist. — Im übrigen scheint mir auch der grundsätzliche Unterschied zwischen dem Anerkenntnis des Wachstums von Carcinomen durch Zusammenfließen multizentrischer Primärherde und der Vergrößerung durch Apposition ein sehr geringfügiger zu sein; namentlich da der Nachweis des gleichzeitigen Entstehens der zahlreichen Primärherde nicht erbracht werden kann und die zahlreichen Zentren besonders bei den ganz diffusen Krebsen, z. B. des Magens, die übrigens gar nicht so sehr selten sind, außerordentlich nahe zusammen liegen müssen. — Das sind ja übrigens Dinge, die Ribbert neuerdings selbst zugegeben hat und durch die der Satz, daß an den Rändern eines Krebses seine Entstehung nicht erkannt werden kann, eine erhebliche Einschränkung erleidet[1]). Auch ich will nun keineswegs in den alten Fehlern verfalle, daß ich allein aus der Nachbarschaft der Krebse ihre Entwicklung erschließen will; aber ich glaube allerdings, daß wir eine ganze Reihe der in der Umgebung von Carcinomen auftretenden Epithelveränderungen zum Vergleiche bei unseren histogenetischen Studien mit heranziehen müssen. Denn sonst würde das Material, aus dem wir Schlüsse über die Entwicklung der Carcinome ziehen können, ein zu geringes und einseitiges sein. — Sogenannte beginnende Krebse finden wir ja, darin muß ich mich Ribbert durchaus anschließen, nur an Haut und Schleimhäuten. Ich habe mich vergeblich bemüht, in Mamma, Nieren, Leber, Eierstöcken kleine, aber bereits deutliche Carcinome zu finden — jedoch vergeblich; allein in der Leber habe ich wiederholt kleine, 6—8 mm Durchmesser besitzende epitheliale Tumoren von recht atypischem Bau und atypischer Zellstruktur gefunden, die aber noch nirgends Anzeichen infiltrierenden oder gar destruierenden Wachstums darboten und deswegen nicht als Carcinome angesehen werden konnten. Aber auch von den in Haut und Schleimhäuten als beginnende Carcinome beschriebenen Tumoren ist es bei einer großen Anzahl überaus zweifelhaft, ob man sie als solche ansehen darf. Das gilt in erster Linie von der Mehrzahl der von Ribbert als „beginnende" oder junge Carcinome beschriebenen Neubildungen, worauf ich gleich noch näher eingehen werde.

Ribbert ist ja auf Grund der Untersuchung seines Materials jetzt zu folgender Auffassung über die Histogenese des Carcinoms gekommen: Das Carcinom beginnt mit einem Vorstadium von Epithel- und Bindegewebswucherung, in dem Epithel- und Bindegewebe dadurch, daß das Bindegewebe eine neue Lage unterhalb des Epithels bildet, aus dem physiologischen gegenseitigen Zusammenhange gebracht und auch in den

1) Ribbert will zwar nur einen Teil der hierhergehörigen Veränderungen mit der Krebsgenese in Zusammenhang bringen und das meiste, was wir in der Nachbarschaft von Carcinomen an Bindegewebswucherung und Epithelwachstum sehen, zu entzündlichen Prozessen rechnen. Aber scharfe Unterscheidungsmerkmale zwischen krebsigen und entzündlichen Veränderungen am Rande der Carcinome hat er nicht angegeben.

übrigen Organismus nicht mehr typisch eingefügt wird. Das nicht mehr typisch eingefügte Epithel bildet nun Sprossen in dem anormalen Bindegewebe, indem nun kein funktioneller Zusammenhang zwischen beiden Geweben mehr eintreten und dadurch das schrankenlose Wachstum erzeugt werden soll. Nicht das Tiefenwachstum des Epithels an sich soll das Carcinom charakterisieren, sondern die Ausschaltung aus dem physiologischen Verbande und die daran anschließende Entdifferenzierung und Anpassung an die neuen Existenzbedingungen.

Sieht man sich nun nacheinander das von Ribbert herbeigebrachte Material von beginnenden Carcinomen der Portio, des Magendarmkanals, der Haut, Zunge und des Penis an, so muß man sagen — wenigstens komme ich zu dem Ergebnis —, daß sie fast alle dadurch charakterisiert sind, daß sie noch keine Krebse sind und von Ribbert hauptsächlich deswegen als solche angesehen werden, weil die histologischen Befunde seine Theorie zu stützen geeignet sind. Das Gemeinsame aller dieser meist sehr kleinen, vielfach aber bereits Epitheldefekte aufweisenden Neubildungen ist: 1) eine mehr oder weniger starke zellige Infiltration des Bindegewebes, 2) eine Verdickung des Epithels mit zapfen- und wurzelförmigem Einsprossen in die Granulationsgewebeschicht. Nun ist es sicher gar nicht zu leugnen, daß das Anfangsstadien von Carcinomen sein können; daß sie solche sind und sein müssen, wäre aber nur dann zu beweisen, wenn man derartige Veränderungen bei keinen anderen fibroepithelialen Neubildungen und bei Carcinomen ausnahmslos fände. Beides ist sicher nicht der Fall. Was zunächst die Veränderungen des Bindegewebes anbetrifft, so findet man sie in fibroepithelialen Tumoren der Haut und Schleimhäute ungemein oft und zwar in genau derselben oder gar noch erheblicherer Weise, wie Ribbert sie in beginnenden Krebsen beschreibt. Aber auch die Wachstumsveränderungen des Epithels, die Bildung tieferer Sprossen kann man recht oft beobachten, ja in kleineren Darmpolypen, selbst von jungen Kindern, habe ich richtige Epithelheterotopien nicht selten gefunden; man kann also nicht den Einwand machen, daß es sich eben um beginnende Carcinome gehandelt hätte. Gerade bei den so ganz oberflächlich gelegenen Neubildungen der Haut und Schleimhäute, die mechanischen und chemischen Reizen und Schädigungen immerwährend ausgesetzt sind, ist auf starke entzündliche Infiltration des Bindegewebes nichts zu geben, die man ja ganz ähnlich bei leichten Epithelerosionen findet. Die gleichen Bilder, wie sie Ribbert in seinem letzten Nachtrage gibt, beobachtet man aber auch bei gewöhnlichen atypischen Epithelwucherungen vom Menschen, ja man kann sie auch experimentell erzeugen. In Granulationsgewebe einsprossende Epithelzapfen oder Drüsensprossen haben schon Hanau und ich Anfang der 90er Jahre an der Haut von weißen Ratten erzeugt, die wir monatelang mit Paraffin oder Teer eingepinselt hatten, Brosch[1]) hat sie bei Meerschweinchen in sehr ausgedehnter Weise vergesellschaftet mit Epithelperlenbildung und Epithelmetastasierung in der Tiefe gesehen und ausdrücklich hervorgehoben, daß seine Befunde sich in nichts von dem unterscheiden, was Ribbert als beginnendes Carcinom beschreibt. Seitdem sind noch ähnliche experimentelle Veränderungen erzeugt worden von Fütterer[2]) an der Magenschleimhaut von Kaninchen und von verschiedenen Autoren an der Haut durch Röntgenbestrahlung. — Auf der anderen Seite bekommt man aber auch sehr kleine und nur in geringer Wuche-

---

1) Brosch, Theoretische und experimentelle Untersuchungen zur Patho- und Histogenese der malignen Geschwülste. Virch. Arch., Bd. 162, S. 32.
2) Fütterer, Ergebnisse der allgem. Pathol., Jahrg. IX, Abt. 2.

rung begriffene Carcinome zu Gesicht, bei denen die von Ribbert so sehr in den Vordergrund gestellte Veränderung des Bindegewebes so gut wie vollkommen fehlt. Das ist namentlich bei den Carcinomen der Fall, die ich als submuköse bezeichnen möchte und die ich im Magen und Darm wiederholt gefunden habe, und die in vieler Beziehung mit den von Markwald[1]) beschriebenen übereinstimmen. Besonders charakteristisch waren in dieser Hinsicht 2 in Posen von mir beobachtete Fälle von Mastdarmkrebs, von denen der eine einen Durchmesser von 0,8, der andere einen solchen von 1,3 cm hatte. Beide Tumoren wurden in Serien zerlegt, waren offensichtlich aus der Tiefe heraufgewachsen, standen nirgends mit dem Deckepithel bezw. den Lieberkühnschen Krypten in Zusammenhang, zeigten sehr atypisches Epithel, teils glandulären, teils retikulären, teils auch alveolären Bau und enthielten als Zeichen, daß sie noch wuchsen, eine geringe Anzahl von Mitosen, sie reichten bis in die Muskulatur hinein und hatten die Schleimhaut vorgewölbt und verdünnt; zellige Beschaffenheit des Bindegewebes und entzündliche Infiltrationen werden im größten Teil des Tumors vermißt und konnten nur in geringfügiger Weise in der Peripherie nachgewiesen werden. Auch in dem sehr interessanten Fall von 6 Tumoren der Gesichtshaut, die Ribbert in seinem 3. Nachtrag beschreibt und als verschiedene Stadien beginnender Carcinome deutet, ist es auffallend, daß gerade nur dort, wo die Carcinomnatur zweifelhaft ist, die subepitheliale Zellansammlung vorhanden ist, in den beiden Bildern 5 und 6 aber, wo sichere Carcinome vorliegen, fehlt. — Muß man nun auch zugeben, daß die von Ribbert als Anfangsstadien der Carcinome gedeuteten Veränderungen sich auch noch im Prinzip in fertigen Krebsen und am Rande von Carcinomen finden, so ist damit doch noch nicht die Richtigkeit seiner genetischen Auffassung gebilligt. Daß die subepitheliale Bindegewebsveränderung das Primäre ist und erst die Epithelwucherung nach sich zieht, das zu beweisen ist Ribbert nicht gelungen; ja es ist sehr unwahrscheinlich, daß das von ihm verlangte Verhältnis immer besteht. Albrecht[2]) hat schon betont, daß die Verhältnisse bei der embryonalen Drüsenbildung, die Ribbert selbst zum Vergleich heranzieht, darauf hinweisen, daß die zellige Veränderung des Bindegewebes eher vom Epithel ausgelöst wird, als umgekehrt. Die Erfahrungen über das Verhalten der Metastasen beim Menschen und vor allem die über die transplantierten Mäusecarcinome, die ja freilich nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse der Primärtumoren übertragen werden dürfen, zeigen ferner, daß das Krebsepithel sich selbst das Stroma schafft und eine oft sehr starke zellige Beschaffenheit des Bindegewebes erzeugt. Dadurch hat sich ja Ribbert selbst schon gezwungen gesehen, die gleichen Erscheinungen beim Primär- und Sekundärtumor auf verschiedene Weise zu erklären — beim Sekundärtumor gibt er zu, daß chemische Eigentümlichkeiten des Krebsepithels die Wucherung und Infiltration des Bindegewebes erzeugen, während beim Primärtumor das umgekehrte Verhältnis bestehen soll! Im übrigen muß aber auch darauf hingewiesen werden, daß sogar normales Epithel bei Transplantation das Bindegewebe zu zelliger Umwandlung veranlaßt. Das sieht man am besten bei den Implantationen von Speicheldrüsenstückchen in die Niere von Kaninchen. Auch hier schaffen sich die anwachsenden und 10 bis 14 Tage lang wuchernden Epithelzellen ihr Stroma aus dem Nierenbinde-

---

1) Markwald, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 1033.
2) Albrecht, Frankf. Zeitschrift f. Pathol., Bd. 1, S. 382.

gewebe und solange noch solide, zahlreiche Mitosen beherbergende Epithelschläuche vorhanden sind, besteht auch ein zelliger Zustand des Bindegewebes, der erst mit Stillstand des Epithelwachstums und mit Beginn der Rückbildung der neugebildeten Speicheldrüsensubstanz aufhört. — Das sind alles genügend Gründe, um die Ribbertsche Auffassung von der primären Natur der Bindegewebsveränderung beim Carcinom zu erschüttern.

Noch weniger haltbar als die histogenetischen Anschauungen Ribberts sind seine allgemein-pathogenetischen. Wie durch die Aufhebung des physiologischen Zusammenhangs zwischen Epithel und Bindegewebe die scheinbar unbegrenzte Wucherungsfähigkeit der Krebszellen erklärt werden könnte, ist nicht recht einzusehen. Zunächst muß man fragen, warum wird eine derartige Aufhebung des physiologischen Zusammenhangs definitiv? Epithel und Bindegewebe wächst ja bei vielen Carcinomen ganz organisch zusammen und trotzdem bestehen die biologischen Eigentümlichkeiten des Carcinoms in ausgeprägter Weise fort. Viele Carcinome — die hochadenomatösen Schleimhautkrebse, die hypernephroiden Epitheliome, die destruierenden Strumen — sind ja in der Tat, um mit Albrecht zu reden, ausgesprochen organoid gebaut; Epithel und Bindegewebe zeigt hier dieselben Zusammenhänge wie im normalen Organ und trotzdem haben diese Tumoren oft die ausgesprochensten Merkmale der Unabhängigkeit und des schrankenlosen Wachstums, zerstören die anliegenden Gewebe, dringen in die Blutbahn ein und erzeugen unzählige Metastasen im gesamten Körper. Umgekehrt erreichen oft die am wenigsten organoid gebauten Carcinome (die medullären) zwar lokal eine sehr bedeutende Ausdehnung, ihr Wachstum erscheint aber weit mehr begrenzt, insofern Metastasen von ihnen nicht gemacht werden. Aber auch in den spontanen und experimentell erzeugten atypischen und heterotopen Epithelwucherungen befindet sich Epithel und Bindegewebe zunächst wenigstens nicht in normalem Zusammenhang; das Bindegewebe ist ebenso zellig geworden, wie bei vielen Carcinomen, und trotzdem entsteht aus diesen Wucherungen, die Ribbert zum Teil selbst mit seinen Carcinomvorstadien identifiziert, kein Krebs, auch nicht wenn sie die erhebliche Ausdehnung erreichen, wie in den schönen Versuchen B. Fischers[1]). Diese Schwierigkeit sucht Ribbert nun allerdings dadurch aus dem Wege zu räumen, daß er den Carcinomepithelien eine besondere Anpassung an die neuen Existenzbedingungen zuschreibt — eine Annahme, die mir im Widerspruch zu stehen scheint mit der Annahme der endgültigen Ausschaltung aus den normalen Zusammenhängen, denn unter Anpassung verstehen wir doch gerade die Einfügung in neue, andersgeartete Verhältnisse. Diese Anpassung kann uns erklären, warum die losgelösten Epithelien nicht zugrunde gehen, nicht aber, warum sie abnorm wuchern. Im stärksten Widerspruch steht aber der ganze Versuch, das destruierende Wachstum durch die Ausschaltungshypothese zu erklären, mit mannigfachen Erfahrungen über das Wachstum der Carcinome. Schon bei den Carcinomen des Menschen finden wir oft genug Wachstumsstillstände, sehen wir, wie die Vergrößerung nicht kontinuierlich, sondern stadienweise vor sich geht, kennen wir sogar spontane Rückbildungs- und Heilungsvorgänge. Die experimentellen Untersuchungen haben uns nun weiter gezeigt — das ist besonders das Verdienst Bashfords[2]) — daß das Wachstum von einzelnen Zentren aus-

---

1) B. Fischer, Experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Münch. med. Wochenschr., 1906, S. 2041.

2) Bashford, Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 5, S. 417, experim. Analyse des Carcinomwachstums.

geht, und daß gar nicht selten wachstumsfähige überpflanzte Zellen ihr Wachstum wieder einstellen und sich völlig zurückbilden. Haben hier die Krebsepithelien wieder den normalen Anschluß an normales Bindegewebe gefunden? Davon kann noch viel weniger die Rede sein als bei den „Anfangsstadien“ der menschlichen Carcinome. — So ergibt sich immer mehr, daß wir mit der Ausschaltungsannahme nicht weiter kommen, und das hat wohl Ribbert selbst gefühlt, wenn er schließlich noch eine weitere Annahme macht, daß nämlich der Ausgang der Carcinome meist nicht von normalen, sondern mangelhaft differenzierten Epithelien stattfindet. Damit ist er im Begriff, seine Theorie aufzugeben, und ich kann Albrecht nur beistimmen, wenn er sagt, daß sich bei ihrer Weiterentwickelung die Ribbertsche Krebstheorie nur noch durch ihre Vorgeschichte von den übrigen Theorien unterscheiden wird.

Ich habe es für nötig gehalten, die Ribbertsche Theorie einer so eingehenden Kritik zu unterziehen, weil sie den konsequentesten, mit ungewöhnlicher Energie und Scharfsinn durchgeführten Versuch darstellt, uns nicht nur die Genese, sondern die gesamte Biologie des Carcinoms auf Grund einiger weniger einfacher Prinzipien verständlich zu machen und weil ferner auf diesem schwierigen Gebiet die Beweisführung auch per exclusionem geführt werden muß. — Es bleibt ja nun, nachdem gezeigt ist, daß der Versuch, die krebsige Epithelwucherung von Veränderungen des Bindegewebes abzuleiten, gescheitert ist, keine andere Möglichkeit mehr übrig, als den Beginn in das Epithel selbst zu verlegen.

Es fragt sich nun aber, welche positiven Befunde besitzen wir weiter hierfür und welche besonderen Vorstellungen über die Entstehung des Carcinoms dürfen wir uns machen. Können wir überhaupt von Vorstadien und Anfangsstadien des Krebses eine klare Vorstellung gewinnen? Ich habe oben bereits dargelegt, wie die von Ribbert als Vorstadien des Carcinoms, als beginnende Krebse geschilderten Veränderungen keineswegs so charakteristische sind, daß wir sie mit Sicherheit als krebsige erkennen können. Ja wir müssen sogar fragen, gibt es überhaupt eigentliche Vorstadien, oder ist die Entstehung nicht eine ganz plötzliche, wächst das zum Krebs bestimmte Epithhel nicht sofort destruierend? Für diese Auffassung könnte man anführen, daß es ungemein kleine, wenig über stecknadelkopfgroße Tumoren gibt, die bereits alle Charakteristika des fertigen Krebses besitzen — ich erinnere besonders an gewisse Dünndarmcarcinome, die Oberndorfer[1]) als carcinoide Tumoren auf der letzten Tagung dieser Gesellschaft besprochen, an deren Carcinomnatur ich aber festhalten muß. Auf der anderen Seite besteht aber kein Zweifel, daß es eine außerordentlich lange Latenz der Carcinome — zum mindesten in klinischen Sinne — gibt und daß ja auch die Zellen fertiger Krebse bei der Uebertragung eine mitunter recht lange Latenzperiode darbieten könnnen. Deswegen erscheint es doch nicht so ganz aussichtslos, gewisse Anfangsstadien der Carcinome aufzufinden und als solche werden wir, namentlich bei den multizentrisch entstehenden Carcinomen, Wucherungen ansehen dürfen, die in der unmittelbaren oder entfernteren Nachbarschaft der bereits ausgebildeten, typischen Carcinome sich finden; — besonders wertvoll für die Untersuchung scheinen mir dabei solche Fälle, in denen das Carcinom selbst noch klein und nicht ulzeriert ist. Man wird dann ferner zum Vergleich auch kleine epitheliale Tumoren mit deutlichem Tiefenwachstum, aber von noch nicht ausgeprägt destruieren-

1) Oberndorfer, Verhandlungen der Deutsch. pathol. Gesellsch., 11. Tagung, S. 113, und Carcinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf. Zeitschr. f. Pathologie, Bd. I, S. 426.

dem Charakter heranziehen dürfen, die aber im übrigen in Anordnung und Bau der Zellen im wesentlichen mit fertigen Carcinomen übereinstimmen.

Derartiges Material habe ich besonders bei Haut- und Schleimhautkrebsen (Speiseröhre, Magen, Rectum) erhalten und komme auf Grund eigener Untersuchungen und den bekannten eingehenden Studien von Petersen[1]), Borrmann[2]), Krompecher[3]), Hauser[4]) u. a. zu folgenden Auffassungen über die Histogenese dieser Carcinome.

Bei den Krebsen der Haut und der meisten Schleimhäute — insbesondere des Verdauungstraktus — kann man zwei große Gruppen von Krebsen unterscheiden: 1) solche, die von normal gelagertem, unverändertem oder bereits vorher pathologischem Epithel ihren Ausgang nehmen, und 2) solche, die von heterotopem Epithel aus sich entwickeln.

Die ersteren, nach meinen Erfahrungen die bei weitem häufigeren, zeigen zum mindesten in ihren jüngeren Stadien sehr geringe Abweichungen von Form, Struktur und biologischem Verhalten der normalen Epithelien; die letzteren sind dagegen, wie es scheint, von vornherein jedenfalls schon in sehr kleinen Knoten auch in der Ausbildung der Zellen erheblich von dem normalen Deck- oder Drüsenepithel unterschieden. In der Haut bilden sie das Kontingent der Matrix- oder Coriumcarcinome, die freilich wohl doch nicht so häufig sind, wie Borrmann[5]) annimmt. Als sichere heterotope, subepidermoidale oder submuköse Carcinome betrachte ich nur diejenigen, bei denen ein Zusammenhang mit dem normal gelagerten Deck- oder Drüsenepithel auch in Serienschnitten nicht zu erbringen ist, während ich in denjenigen Fällen, wo eine, wenn auch schmale, aber kontinuierliche Verbindung zwischen dem in der Tiefe sich breit ausdehnenden Krebs und der Oberfläche vorhanden ist, höchstens mit der Wahrscheinlichkeit oder Möglichkeit der Entwicklung aus heterotopem Epithel rechne.

Bei den vom normalen Deck- oder Drüsenepithel ausgehenden Carcinomen der Haut und Schleimhäute können wir in den frühesten Stadien folgende Veränderungen am Epithel erkennen: Verdickungen, Sprossenbildungen, wurzelförmiges Tiefenwachstum des Epithels, meist begleitet von zelliger Umwandlung des Bindegewebes, wodurch vielleicht das Eindringen des Epithels in die Tiefe und in Lymphspalten erleichtert wird. Das Tiefenwachstum, d. h. die Verlängerung von Epithelzapfen, die Bildung von Sprossen und verzweigten Strängen geht dabei meist an ganz zirkumskripten Stellen, aber in vielen Fällen annähernd gleichzeitig an verschiedenen, mehr oder weniger benachbarten Stellen vor sich. In selteneren Fällen, besonders habe ich das bei Naevicarcinomen und in zwei Fällen von kleinen Speiseröhrenkrebsen gesehen, findet aber, ohne eine irgendwie nennenswerte Veränderung im subepidermoidalen Bindegewebe, eine eigentümliche Aufsplitterung und Lockerung der untersten Epidermiszellen auf weiten Strecken statt, wobei immer mehr kleine Komplexe von Epidermiszellen in das Bindegewebe und, wie es scheint, auch in Lymph-

---

1) Petersen, Beitr. z. Lehre v. Carcinom. Bruns Beitr. Bd. 32; Anatom. u. klin. Untersuch. über d. Magen- u. Darmkrebs. Münch. med. Wochenschr. 1903.

2) Borrmann, Wachstum u. Verbreitungswege d. Magencarcinoms, Jena 1901; Entstehung u. Wachstum d. Hautkrebses. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 2.

3) Krompecher, Der Basalzellenkrebs, Jena 1903 u. Zieglers Beitr., Bd. 37.

4) Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom d. Magens u. Dickdarms, Jena 1890; Histogenese des Krebses. Virchows Arch., Bd. 138.

5) Borrmann, Entstehung u. Wachstum d. Hautcarcinoms. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 2.

spalten gelangen. Man kann natürlich auf Grund der fertigen Bilder nicht sagen, ob es sich um ein aktives Hineinwandern der gelockerten Epidermiszellen in das Bindegewebe handelt; aber ich möchte wenigstens feststellen, daß sich keine Veränderungen finden, die für eine passive Verlagerung sprechen. — Bei dem vom Drüsen- oder Kryptenepithel ausgehenden Carcinom der Magen- und Darmschleimhaut ist die Histogenese komplizierter und noch viel schwerer einigermaßen einwandsfrei zu beurteilen. Nur scheint mir, wie auch die Untersuchungen von Borrmann[1]), Petersen und Colmers[2]) ergeben haben, die Entwicklung eine strenger lokalisierte zu sein, als an vielen Stellen der Haut. Fälle, in denen zellige Umwandlung des Bindegewebes fehlte, habe ich hier nirgends gesehen, wenn sie auch mitunter in keinem Verhältnis zum Tiefenwachstum des Epithels stand. Die besonderen Vorgänge der Epithelvermehrung und des Tiefenwachstums erkennt man, soweit ich beurteilen kann, am besten in den Fällen, wo im Magen oder Darm die Carcinombildung mit Polypenbildung im Zusammenhang steht, sei es, daß sich das Carcinom direkt auf dem Boden von Polypen entwickelt oder wenigstens daneben Polypen vorhanden sind. Ich habe in solchen Fällen in der Hauptsache genau die gleichen Veränderungen gefunden, wie sie Hauser[3]) bei der Polyposis adenomatosa intestini besprochen hat. Am meisten treten hier die Veränderungen am Drüsenepithel in den Vordergrund; die Zellen sind dunkler, mit besonders großen chromatinreichen Kernen versehen und haben Neigung zur Bildung mehrerer Schichten, woran sich erst die Verlängerung und Sprossenbildung der Drüsenschläuche anschließt. Besonders möchte ich hervorheben, daß auch bei solchen Krebsen des Magens und Rectums, die in der Hauptsache den Drüsentypus, sogar in ihren Metastasen, vollkommen wahren, in der Nachbarschaft sich Drüsen mit mehrschichtigem Epithel oder sogar vollkommen solide Epithelzapfen und zugewucherte Drüsen finden. Ich glaube daher, daß auch bei hochadenomatösen Krebsen die Wucherung mit Bildung solider Zapfen beginnen kann, und das Lumen, ähnlich wie bei der Drüsenregeneration, erst später sich ausbildet. — Bei den intra- und submukösen, sowie den Coriumkrebsen ist die Entwicklung nur ganz selten zu verfolgen; sie unterscheiden sich von der ersten Gruppe vor allem durch drei Punkte: 1) das meist völlige Fehlen einer zelligen Veränderung des Bindegewebes der Nachbarschaft, 2) die sehr viel stärkeren Abweichungen im Bau der Epithelien, 3) daß sie besonders gern in Form des retikulären Krebses auftreten und weder in Darm, noch Magen jemals hochadenomatösen Charakter annehmen. — Bei ihnen ist besonders deutlich, daß das Wachstum ausschließlich von innen heraus und nicht durch Einbeziehung der Nachbarschaft erfolgt; eine Verbindung mit dem Schleimhautepithel tritt oft überhaupt nicht ein.

Ueber die Histogenese der Carcinome der übrigen Organe, besonders der großen Drüsen, ist nach meiner Auffassung Sicheres im speziellen nicht festzustellen. Wir können nur mit Sicherheit nachweisen, daß auch hier die Krebszellen von echten Epithelien abstammen, wobei wir wieder drei Fälle unterscheiden können. 1) Abstammung von den Epithelien der Drüsenausführungsgänge (häufigster Fall); 2) Abstammung von dem

---

1) Borrmann, Wachstum d. Magencarcinoms, Jena 1901.

2) Petersen u. Colmers, Anat. u. klin. Untersuch. über Magen- und Darmcarcinome. Beitr. z. klin. Chirurgie, Bd. 43.

3) Hauser, Ueber Polyposis adenomat. u. deren Beziehungen z. Krebsentwicklung, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 55; Gibt es eine primäre, zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung, Zieglers Beitr., Bd. 33.

sezernierenden Drüsenepithel; 3) Abstammung von aus der Embryonalzeit liegen gebliebenen oder durch abnorme Entwicklungsvorgänge abnormerweise in das betreffende Organ gelangter Epithelien. — Für welche Organe das vor allem gilt, darauf komme ich weiter unten näher zu sprechen.

Ich wende mich jetzt zunächst zur Frage der bereits wiederholt erwähnten Unterschiede zwischen normalen und krebsigen Epithelien. Darüber, daß gewisse Unterschiede bestehen, herrscht wohl Einigkeit. Selbst bei denjenigen Carcinomen, die am meisten den Bau des Mutterbodens nachahmen, wie den Cancroiden, adenomatösen Krebsen, metastasierenden Strumen und hypernephroiden Carcinomen, sind gewisse Abweichungen vom normalen Bau der Mutterepithelien nachweisbar; fast immer unterscheiden sich die Krebsepithelien durch ein dichteres Protoplasma und größere chromatinreichere Kerne. Aber auch darüber herrscht jetzt fast allgemeine Uebereinstimmung, daß diese Unterschiede nicht spezifischer Natur sind. So sehr es uns die Aufgabe, die Entwicklung des Krebses zu studieren, erleichtern würde und so sehr man daher auch immer von neuem geneigt war, bestimmte morphologische Besonderheiten der Krebszelle heraus zu finden, alle Versuche sind gescheitert. Mag man auch darüber geteilter Meinung sein, ob die besonders von v. Hansemann so genau studierten Abweichungen der Teilungsfiguren der Krebsepithelien erst Folge des überstürzten Wachstums sind oder nicht, daß sie nicht spezifisch sind und daß sie in sehr vielen jungen Krebsen fehlen können, darüber kann ein Streit nicht mehr herrschen. Das gleiche gilt von allen anderen morphologischen Veränderungen, der ausgesprochenen Polymorphie, die sicher nur eine sekundäre Erscheinung ist, wie auch den heterotypen Mitosen, der Reduktionsteilung und Kernkopulation, aus der Bashford[1]) alle biologischen Eigentümlichkeiten der Carcinome ableiten will. Das sind alles Veränderungen, die, wenn sie vielleicht auch nicht völlig parallel der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Zerfall von Krebsteilen verlaufen, doch immer erst in den älteren Wachstumsstadien auftreten und sehr oft fehlen können. Ebensowenig charakteristisch ist die Entdifferenzierung, die Aufhebung der spezifischen Struktur, die namentlich an den von abgesprengten Epithelinseln der Haut und Schleimhäute entstehenden Carcinome von vornherein ausgeprägt ist, während bei vielen anderen Krebsen der typische, spezifische Bau der Epithelzellen selbst dann noch erhalten sein kann, wenn die Wachstumsfähigkeitdie höchsten Grade erreicht hat und auch bereits zahlreiche sekundäre Zelldegenerationen eingetreten sind. So können namentlich Plattenepithelkrebse in ihren Metastasen in sämtlichen Organen noch die prachtvollsten Verhornungen, Keratohyalin und Glykogenbildung zeigen und eine fast übertriebene Faserstruktur an den nicht zerfallenen Zellen aufweisen und ebenso gelingt es oft, in großen Mammakrebsen, Leberkrebsen und ihren Metastasen die typische Granularstruktur mit der Altmannschen Methode aufzudecken. — Aus allen diesen Gründen kann ich Ribbert nur darin beistimmen, daß wir morphologische Veränderungen, die uns die biologischen Veränderungen der Krebsepithelien erklären könnten, noch nicht kennen. Denn auch die regelmäßig in allen Carcinomen sich findenden Abweichungen gehen über das, was wir bei jungen, sich regenerierenden Epithelien finden, nicht hinaus. Aber deswegen kann ich doch den Schluß nicht mitmachen, daß es sich bei den biologischen Abweichungen des Wachstums der Krebs-

---

1) Bashford u. Murray, The significance of the zoolog. distribution, the nature of mitoses etc. Procedings of the Royal Society London, Bd. 73.

epithelien um erst sekundäre und von den Veränderungen des Bindegewebes abhängige Vorgänge handelt. Das haben uns doch gerade die durch Bordet und Ehrlich inaugurierten Forschungen gezeigt, daß die feinsten biologischen Differenzen der Zellen nicht durch morphologische, sondern nur durch biologische Untersuchungsmethoden erkannt werden können.

Halte ich also daran fest, daß es sich bei der Krebsgenese um primäre, biologische Aenderungen des Epithels handelt, so ist weiter die Frage zu entscheiden, wie diese Aenderungen entstanden sind. Und hier tritt uns sofort die Frage entgegen: handelt es sich um angeborene primäre Veränderungen oder um erworbene?

Für die Annahme einer Entstehung aus angeboren abnormen oder wenigstens während des Embryonallebens abnorm verlagerten oder nicht verbrauchten Zellen sind eine Reihe von allgemeinen und besonderen Gründen anzuführen:

1) Die Tatsache, daß unter den Blastomen zweifellos embryonaler Herkunft solche mit den ausgesprochen biologischen Eigenschaften der Carcinome (destruierendes Wachstum, Metastasenbildung) nicht selten vorkommen.

2) Daß die Annahme der Entstehung aus angeboren abnormen Zellen gewisse Schwierigkeiten in der Pathogenese der Carcinome beseitigen würde. Es steht fest, daß alle die Schädlichkeiten, in deren Verlauf wir Carcinomentwicklung sehen, keineswegs ausnahmslos und mit Sicherheit dazu führen, wie besonders die Erfahrungen über Lupus-, Narben-, Paraffin- und Teerarbeiter-Krebse, Röntgenstrahlencarcinome u. s. w. zeigen. An dieser Stelle setzen zwei Hypothesen ein: die eine will noch etwas Spezifisches von außen zukommen lassen — den Krebsparasiten —, die andere verlegt das Besondere nach innen, in die angeboren abnormen Anlagen der Krebszelle.

3) Die Tatsache, daß es Carcinome gibt, die mit Sicherheit in Beziehung zu abnormen Entwicklungsvorgängen gebracht werden müssen, wie die Naevi- und Xeroderma-pigmentosum-Carcinome, die branchiogenen Krebse, die hypernephroiden Carcinome u. a.

4) Das Vorkommen von subepidermoidalen und submukösen Krebsen, sowie die Entwicklung von Magen- und Darmcarcinomen aus angeblich auf Entwicklungsstörungen beruhenden Polypen [Borrmann, Ribbert[1]].

5) Die Lokalisation vieler Carcinome an Stellen komplizierter entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge, auf die schon Cohnheim hingewiesen (Gesichtshaut, Cardia und Pylorus).

6) Hat man die Beobachtungen über heterologe Cancroide, die Adenocancroide des Magens, der Prostata, des Darms, der Gallenblase, des Pankreas und des Uterus, wie sie in neuerer Zeit besonders von mir[2]) und Herxheimer[3]) beschrieben worden sind, für eine Entstehung der Carcinome aus nicht fertig ausgebildeten, undifferenzierten Zellen verwerten wollen.

7) Könnten die sich mehrenden Beobachtungen über das Vorkommen von chorioepithelomähnlichen Strukturen in Carcinomen des Magens, der Leber und des Uterus in diesem Sinne verwertet werden, wie es tatsächlich ja auch von L. Pick[4]) geschehen ist.

Geht man diese verschiedenen Punkte durch, so ergibt es sich, daß sie ein Beweismaterial von sehr ungleichwertiger Bedeutung sind und

---

1) Ribbert, Geschwulstlehre, Nachtrag 2.
2) Lubarsch, Einiges zur Metaplasiefrage. Diese Verhandl. 10. Tagung, S. 200.
3) G. Herxheimer, Ueber heterologe Cancroide. Zieglers Beitr., Bd. 41, S. 348.
4) L. Pick, Das Epithelioma chorioentodermale. Berl. klin. Wochenschr. 1904, No. 7.

jedenfalls im günstigsten Falle nur für einen Teil der Carcinome ins Feld geführt werden können. Die Frage nach den Beziehungen zwischen den Teratomen und den Geschwülsten, besonders auch den Carcinomen, ist ja auf der vorigen Tagung von Borst[1]) eingehend besprochen worden, und ich kann mich in vieler Hinsicht seinen Auffassungen anschließen: Die destruierenden Teratome zeigen im allgemeinen einen viel komplizierteren Bau, als die Carcinome und die ja an sich erlaubte und durch einige Tatsachen gestützte Hypothese, daß einfacher, histoid oder sogar fast rein cellulär gebaute Neoplasmen durch einseitige Ausbildung einer Zellart aus Teratomen entstehen können, kann doch nur für eine recht beschränkte Zahl von Fällen herangezogen werden. Hiergegen spricht schon der Umstand, daß in den Organen, in denen sich häufig teratoide Mischgeschwülste finden, wie z. B. Speicheldrüsen, Hoden und Nieren, reine destruierende Epitheliome vom Bau der Organepithelien so gut wie gar nicht vorkommen, sondern hier zum mindesten die überwiegende Mehrzahl der carcinomatösen Tumoren Mischgeschwulst- und embryonalen Charakter stets bewahrt. Namentlich muß ich mich dem von Borst[2]) und Albrecht[3]) erhobenen Protest gegen die allgemeine Zurückführung strumös gebauter Tumoren auf einseitig entwickelte Teratome anschließen. Es gibt in allen möglichen Organen Tumoren von schilddrüsenähnlichem Bau, die mit Teratomen sicher nichts zu tun haben. Ich habe strumös gebaute Cystadenome der Mamma und kleine typisch strumöse Cystadenome der Nieren gesehen, und ich erinnere an die Untersuchungen Apolants[4]) und Gierkes[5]) über den strumösen Bau des hämorrhagischen Mammacarcinoms der Maus. Ebensowenig darf man großen Wert auf chorioepitheliomähnliche Bildungen in Carcinomen des Magens legen, wie sie Davidsohn[6]) und Risel[7]), der Leber, wie sie L. Pick[8]) beschrieben, und des Uterus, wie ich sie neuerdings gefunden habe. Ich stimme Risel[9]) durchaus bei, daß es sich bei den syncytialen Bildungen in Carcinomen teils um degenerative Zellverschmelzungen, teils um eine besonders starke Wucherung unter günstigen Ernährungsbedingungen nach Eröffnung von Blutgefäßen handelt.

Auch die von Ribbert[10]) hervorgehobene Entwicklung von Carcinomen des Magens und Darms auf dem Grund von Schleimhautpolypen kann ich für die embryonale Theorie nicht als beweiskräftig ansehen, weil eine gewisse morphologische Aehnlichkeit zwischen den Polypen- und embryonalen Darmepithelien nicht genügt, um die embryonale Entstehung oder auch nur Anlage der Polypen zu beweisen.

Wichtiger, wenn auch keineswegs eindeutig, erscheinen mir die Erfahrungen über subepidermoidale und submuköse Carcinome, sowie über die heterologen Cancroide. Daß gerade bei den letzteren der Gedanke naheliegt, daß die metaplastischen Vorgänge nur an besonderen, von Anfang an ungenügend ausdifferenzierten Zellen sich abspielen, ist be-

---

1) Borst, Diese Verhandlungen, 11. Tagung, S. 83.
2) Borst, Wesen und Ursache der Geschwülste. Würzburger Abhandl., Bd. 6, Heft 8/9.
3) Albrecht, Diese Verhandlungen, 11. Tagung, S. 105.
4) Apolant, Die epithel. Geschwülste der Maus. Arb. a. d. kgl. Inst. f. exper. Therapie, Jena 1906.
5) Gierke, Die hämorrh. Mäusetumoren. Zieglers Beitr., Bd. 43.
6) Davidsohn, Chorioepitheliome u. Magenkrebs. Charité-Annal., Bd. 19.
7) W. Risel, Zur Frage der chorioepithelialen Geschwülste. Zieglers Beitr., Bd. 42.
8) L. Pick, Diskussion über die Aetiologie des Krebses. Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 376.
9) Risel, Ergebn. d. allgem. Pathol. Jahrg. 11, 2. Abteil., S. 1065.
10) Ribbert, Geschwulstlehre.

sonders nach den Untersuchungen Schriddes[1]) zuzugeben. Trotzdem stehe ich auch heute noch auf dem Standpunkt, daß auch die jungen Abkömmlinge ausdifferenzierter und einseitig entwickelter Zellen zu metaplastischen Vorgängen befähigt sind, und neuere Erfahrungen haben mich darin bestärkt. Ich habe seit meinem Vortrage in Stuttgart noch 2 Fälle von Adenocancroid des Magens beobachtet; in einem Falle hatte sich der Krebs in evidentester Weise an einer wohllokalisierten Stelle eines Ulcus rotundum ventriculi entwickelt. In solchem Falle ist es doch sehr unwahrscheinlich, daß gerade die Stelle des Ulcus mit dem Sitz undifferenzierter Epithelien zusammenfiel, und man müßte dann mindestens annehmen, daß sich solche undifferenzierte Zellen in großer Anzahl in den verschiedenen Organen finden. Es ist ferner bemerkenswert, daß gerade im Verdauungskanal an den Stellen, wo sehr häufig derartige undifferenzierte Zellen nach Schriddes Annahme vorkommen müssen, in der Speiseröhre an den Stellen der Magenschleimhautinseln, Carcinome vom Typus der Magenkrebse oder gar der Adenocancroide noch nicht beobachtet sind. — Das Vorkommen subepidermoidaler und submuköser Krebse spricht, zumal wenn man berücksichtigt, daß diese Krebse von vornherein eine ausgesprochene Anaplasie besitzen, mehr für die Entstehung aus embryonal verlagerten oder liegen gebliebenen Zellen — doch ist es auch nicht auszuschließen, daß die Verlagerung erst im postembryonalen Leben stattfand. — Die schon von Cohnheim hervorgehobene Lokalisation vieler Carcinome an Stellen komplizierterer entwicklungsgeschichtlicher Vorgänge ist wohl zuzugeben, aber doch ebenso, wie die Kombination von Carcinomen mit richtigen Organ- oder Gewebsmißbildungen, durchaus mehrdeutig.

Sehr viel bedeutungsvoller ist die Tatsache, daß es Carcinome gibt, die wir mit Sicherheit auf abnorme Entwicklungsvorgänge zurückführen müssen. Ich denke hier nicht in erster Linie an die seltenen Fälle, wo sich aus der Epidermis oder dem Darmepithel eines Embryoms ein Cancroid oder papilläres adenomatöses Carcinom entwickelt; sondern ich möchte hier vor allem darauf hinweisen, daß es einige Organe gibt, in denen die destruierenden Epitheliome häufig oder sogar immer von solchen Epithelien ausgehen, die normalerweise nicht in das betreffende Organ hineingehören. — Hierher möchte ich schon das Ovarium rechnen. Ein großer Teil der Carcinome geht hier nämlich aus Cystadenomen hervor, die nach ihrer ganzen Struktur, z. T. wenigstens, nicht von normalen Bestandteilen des Eierstocks abgeleitet werden können. Schon Hanau hat die Auffassung vertreten, daß das hohe cylindrische Epithel der Ovarialkystome kein Eierstocksepithel, sondern Darmepithel sei, von einseitig entwickelten Embryomen abstammend. Mag diese Hypothese in dieser Allgemeinheit auch zu weit gehen, so scheint es mir doch zweifellos, daß sie für viele Fälle zutrifft. Ich selbst habe 2 Fälle von multilokulären Ovarialkystomen beobachtet, in denen die meisten Cysten lediglich hohes Zylinderepithel trugen, in einer großen sich aber ein kleines typisches Embryom auf einer im übrigen mit der Wand der anderen Cysten vollständig übereinstimmenden Cystenwand fand. — Noch mehr scheint mir die Ableitung von abnormen Epithelzellen bei den Carcinomen des Hodens nötig. Soweit ich selbst reine destruierende epitheliale Tumoren des Hodens untersuchen konnte, habe ich nie die geringsten Beziehungen zu den Hodenkanälchenepithelien oder morpho-

1) H. Schridde, Die Entwicklungsgeschichte des menschl. Speiseröhrenepithels u. ihre Bedeut. f. d. Metaplasielehre. Wiesbaden, Bergmann, 1907.

logische Aehnlichkeiten mit diesen gefunden, sondern meist hatten sie weit mehr Aehnlichkeit mit dem Epithelioma chorioektodermale Picks. Am auffallendsten scheinen mir aber die Verhältnisse in der Niere zu liegen. Hier erreichen die so ungemein häufigen Adenome und Cystadenome niemals eine erhebliche Größe, und von ihnen ausgehende Carcinome sind mir nicht bekannt geworden; auch kann ich in der Literatur keinen Fall finden, den ich mit Sicherheit als aus dem Nierenepithel entstanden betrachten könnte, wenn ich von den seltenen Carcinomen des Nierenbeckens absehe. Ich gehe daher so weit, zu behaupten, daß es Carcinome, die aus dem Epithel der Harnkanälchen entständen, nicht gibt. Dagegen sind bekanntermaßen solche destruierende Epitheliome in der Niere nicht selten, die aus verlagerten Nebennierenkeimen ihren Ursprung nehmen. Diese Tatsache ist von noch größerer Bedeutung, wenn man einige Beobachtungen der vergleichenden Pathologie heranzieht. Während beim Menschen der Befund von versprengten Nebennierenkeimen in der Niere ein recht häufiger ist, scheint bei Rindern und Pferden das sehr selten zu sein; wenigstens habe ich mehrere Tausende von Nieren durch bei mir arbeitende Tierärzte vergeblich darauf untersuchen lassen. Hypernephroide Epitheliome der Niere scheinen bei diesen Tieren entweder gar nicht oder jedenfalls sehr selten vorzukommen. Dagegen sind mit den menschlichen Hypernephromen in der Hauptsache durchaus übereinstimmende, sehr große Epitheliome der Nebenniere und Nebennierengegend bei Rindern und Pferden relativ recht häufig, so daß ich selbst über $^1/_2$ Dutzend solcher Tumoren von erheblichem Umfange habe sammeln können. Dies stimmt nun wieder sehr gut damit überein, daß sich bei diesen Tieren in der Nebennierenkapsel und am Nebennierenhilus recht oft accessorische Nebennierenkeime finden. — Ich möchte daraus schließen, daß es wenigstens Organe gibt, in denen das Auftreten einfacher destruierender Epitheliome von dem Vorhandensein embryonal verlagerter Zellen abhängig ist.

Aber ich glaube, daß das bisher höchstens für die Niere wahrscheinlich zu machen ist und ich würde es für falsch halten, daraus einen allgemeinen Schluß auf die Entstehung von Carcinomen aus angeboren abnormen Zellen bezw. embryonal verlagertem Material zu ziehen. Man muß vielmehr in dieser Hinsicht folgende verschiedene Fälle unterscheiden:

1) Es gibt Organe, in denen die destruierenden Epitheliome meist in der Form von teratoiden Mischgeschwülsten auftreten (Speicheldrüsen, Hoden) oder wenn sie einfach gebaut sind, nicht von den fertigen Zellen des Organs, sondern von embryonal liegengebliebenen oder aberrierten Zellen ausgehen (Hoden, Nieren).

2) Bei anderen Organen, wie Ovarien, bestehen mehr oder weniger häufige Beziehungen der Krebsentwicklung zu embryonalen Abnormitäten und Verlagerungen.

3) Bei der überwiegenden Anzahl aller Carcinome der Haut und Schleimhäute, sowie der großen Drüsen (Mamma), liegen bisher nicht genügend Gründe vor, um die Entstehung der Carcinome aus embryonalen Keimen oder angeboren abnormen Zellen wahrscheinlich zu machen.

Müssen wir demnach zugeben, daß bei einem Teil der Carcinome enge Beziehungen zu Entwicklungsstörungen bestehen, ja in manchen Organen sogar die Existenz embryonal verlagerter Zellkomplexe eine unentbehrliche Voraussetzung für die Carcinombildung zu sein scheint, so dürfen wir doch nicht vergessen, daß noch andere wichtige Momente

hinzukommen müssen, um die Krebsentwicklung zu veranlassen. Daß embryonale, nicht verbrauchte oder verlagerte Zellen und Zellkomplexe, ohne stark zu wachsen, lange erhalten bleiben, sich zurückbilden oder ganz verschwinden, dafür hat ja besonders Rob. Meyer[1]) zahlreiche Beispiele gebracht. Ich möchte hier noch auf das Verhalten der Cysten und Adenome der Nieren aufmerksam machen. Es ist ja in neuerer Zeit durchaus wahrscheinlich gemacht worden [Ruckert[2]), Herxheimer[3])], daß ein großer Teil dieser Cysten und somit auch der Cystadenome auf embryonale Entwicklungsstörungen zurückzuführen sind. Trotzdem bilden sich aus diesen kleinen Hamartomen niemals Carcinome und sie verhalten sich sogar in solchen Fällen durchaus passiv, wo in der gleichen Niere ein Nebennierenkeim zu destruierendem Wachstum gelangt ist, wofür ich mehrere Beispiele beobachtet habe. Es scheint mir das ein interessantes Beispiel dafür, daß embryonale Einschlüsse fremdartigen Epithels in einem Organ leichter zu destruierender Wucherung zu bringen sind, wie embryonale Reste gleichartigen Epithels. — Des weiteren scheinen mir auch die Erfahrungen über die Carcinome im Kindesalter durchaus nicht für die überragende Bedeutung von Entwicklungsstörungen für die Carcinomentstehung zu sprechen. Ich habe durch meinen Schüler, Herrn Dr. Philipp[4]), die gesamte Literatur über diese Frage kritisch sichten lassen und wir sind unter Berücksichtigung auch eigner Erfahrungen zu dem Ergebnis gekommen, daß 1) das Carcinom im Kindesalter sehr selten ist, und 2) am häufigsten die Organe carcinomatös erkranken, die auch schon im Kindesalter mannigfachen Unbilden ausgesetzt sind, wie Haut und Magendarmtraktus, während dagegen in den noch nicht funktionierenden und weder physiologischen, noch pathologischen Reizen ausgesetzten Organen, wie Mamma und Uterus, das Carcinom im Kindesalter überhaupt nicht vorkommt.

Auch muß ja hier wieder darauf hingewiesen werden, wie Albrecht neuerdings so überzeugend nachgewiesen hat, daß embryonale Zellen an sich gar nicht die Eigenschaft des unbegrenzten oder gar destruierenden Wachstums besitzen; man müßte also noch, wie das ja besonders von Schwalbe und Borst getan wird, besondere abnorme Qualitäten den embryonalen Zellen zuschreiben. Nun hat ja allerdings auch Albrecht die Auffassung vertreten, daß die Annahme einer primären angeborenen Malignität der Zellen in dem Sinne, daß nur solche Zellen zu destruierendem Wachstum befähigt sind, die besondere embryonale Qualitäten dazu besitzen, die einfachere wäre. Aber als unentbehrlich kann sie doch höchstens für kongenitale destruierende Tumoren, die überaus selten sind, und manche teratoide und sarkomatöse Mischgeschwülste des Kindesalters angesehen werden. Es sind aber doch auf der anderen Seite eine große Anzahl von Tatsachen vorhanden, die eine sekundäre Erwerbung der Malignität, d. h. also selbständigen, unbegrenzten, parasitären Wachstums sehr wahrscheinlich machen. Ich rechne dazu folgendes:

1) Die Tatsache, daß so gut wie alle Zellarten — sogar Ganglienzellen — die Eigenschaften der Malignität darbieten können und daß es kaum eine Stelle des tierischen und menschlichen Körpers gibt, von denen aus sich nicht derartige Blastome entwickeln können. Wollte man angesichts dieser Tatsachen an der Annahme „angeboren maligner" Zellen

1) R. Meyer, Ergeb. d. allgem. Pathol., Jahrg. 9, 2. Abteil.
2) Ruckert, Ueber Cystennieren u. Nierencysten. Festschr. f. Orth, Berlin 1903.
3) G. Herxheimer, Ueber Cystenbildungen der Niere und abführenden Harnwege. Virchows Arch., Bd. 185.
4) Philipp, Ueber Krebs im Kindesalter. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 5.

festhalten, so müßte man schon mit einer solchen Mannigfaltigkeit und solcher Häufigkeit „angeboren maligner" Zellen rechnen, daß die Hypothese dadurch wieder an Wert verlieren würde.

2) Der Umstand, daß auch die destruierenden Tumoren eine wahrscheinlich sehr erheblich lange Latenzzeit besitzen und wir bei ihnen Wachstumsstillstände und vollkommene Rückbildungen beobachten, wie außer den experimentellen Erfahrungen vor allem die Pathologie der Chorioepitheliome beweist. Wir können den äußeren Faktoren, die das Wachstum bald hemmen, bald fördern (z. B. Schwangerschaft etc.), nicht lediglich die Bedeutung von Reizen oder auslösenden Umständen zuschreiben, wenn wir die Eigenschaft des destruierenden Wachstums auf eine primäre angeborene Abnormität der Zellen zurückführen. Dann müßte, nachdem mal die latente Fähigkeit durch bestimmte Umstände ausgelöst, sozusagen mobil gemacht ist, ein fortwährendes Wachstum stattfinden und Stillstände oder gar Rückbildungen unmöglich sein.

3) Die experimentellen Erfahrungen Ehrlichs, Apolants, Bashfords u. a. haben gezeigt, daß die Selbständigkeit und unbegrenzte Wucherungsfähigkeit der Zellen destruierender Epitheliome willkürlich gesteigert werden kann, besonders dann, wenn von vornherein diese Eigenschaften noch nicht sehr stark entwickelt waren. Gelten diese Tatsachen auch nur für die Zellen bereits fertiger Carcinome, so liegt doch kein Grund vor, anzunehmen, daß nicht auch die geringere Selbständigkeit und Wucherungsfähigkeit allmählich erworben und herangezüchtet war. Denn das, worauf es ankommt, ist der Nachweis, daß überhaupt, die ja allen und besonders den Epithelzellen in hohem Maße zukommende Wucherungsfähigkeit abnorm gesteigert werden kann.

4) Es gibt keine allgemein biologischen Gründe, die gegen die Annahme direkter Wachstumsreize sprächen und es ist sehr wohl möglich, daß es spezifische oder auch nicht spezifische Stoffe gibt, die den Chemismus der Teilung und Teilungsauslösung, von dem wir ja in der Hauptsache noch sehr wenig wissen, aktivieren können. Es gibt gerade aus der Pathologie der Carcinome Tatsachen, die für das Vorhandensein solcher direkter Wachstumsstoffe sprächen. So die Beobachtungen, daß bei Mammacarcinomen sich der noch nicht krebsige Teil des Drüsengewebes in eine milchende Mamma umwandeln kann und mehr noch der allerdings sehr seltene Befund, den ich zweimal erhoben, daß bei Vorhandensein von metastatischen Krebsknoten in der Mamma selbst bei über 50-jährigen Frauen diese sich in eine typische milchende Mamma umwandelte.

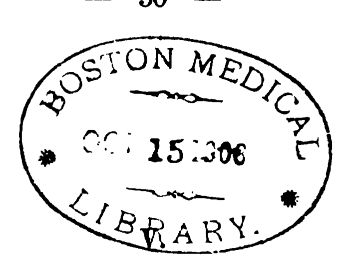
5) Der Umstand, daß bei der Carcinomentstehung äußere Reize, namentlich chemische Schädlichkeiten, eine sehr große Rolle spielen. Ich erinnere an die Lupuscarcinome, die Paraffin- und Teerarbeiterkrebse, die Raucherkrebse, die Bilharzia- und Anilinarbeitercarcinome der Harnblase. Von besonderer Bedeutung scheinen mir aber auch die Erfahrungen über Schilddrüsenkrebse und die Chorioepitheliome. Gerade in der Schilddrüse sind die Uebergänge von den einfachen Adenomen zu Carcinomen besonders labile und auf der anderen Seite steht es fest, daß die einfachen Adenome dieses Organs durch im Wasser vorkommende, uns noch unbekannte Stoffe erzeugt werden und zwar in bestimmten Gegenden so regelmäßig und häufig, daß hier die Annahme von besonderen embryonal abnormen Zellen als Voraussetzung der Epithelwucherung geradezu eine Absurdität wäre. Wenn sich nun, wie es feststeht, aus solchen zunächst nur geringfügig oder wenigstens nicht destruierend wachsenden Epitheliomen allmählich ein destruierendes entwickelt, so ist nur die Annahme berechtigt, daß hier allmählich die Eigenschaften des destruieren-

den Wachstums herangezüchtet werden, sei es, daß die Avidität der Schilddrüsenepithelien zunahm oder die anderer Körperzellen abnahm. — Ebenso ist es nicht gut möglich, die Chorioepitheliome auf Grund abnormer angeborener Zellqualitäten zu erklären, und der Versuch Schlagenhaufers[1]) und Hübls[2]) die Chorioepitheliome des Uterus in derselben Weise wie die chorioepitheliomartigen Wucherungen in Teratomen zu erklären, muß als gescheitert angesehen werden, es gilt vielmehr das treffende Wort L. Picks[3]), daß die Chorioepitheliome des weiblichen Genitaltraktus zu ihrem Träger im Verhältnis der Deszendenz, die Chorioepitheliome und Teratome dagegen in dem der Konsanguinität stehen. Wenn bei den nach Aborten und Blasenmole entstehenden Chorioepitheliomen in der Regel, wie es scheint, keine sehr lange Zeit nötig ist, um die ungeheure Wucherungsfähigkeit heranzuzüchten, so liegt dies wohl daran, daß diese Zellen bereits normalerweise eine alle anderen Zellen übertreffende Selbständigkeit und Wucherungsfähigkeit besitzen.

6) Endlich zeigen uns ja die Unterschiede in der Wachstumsart und Vermehrung der Carcinomzellen in verschiedenen Fällen und zu den verschiedensten Zeiten, die im Vergleich zu der Primärgeschwulst fast stets sehr viel enormere Wachstumsgeschwindigkeit der metastatischen Carcinomknoten, daß auch beim Menschen die Wucherungsfähigkeit der Krebszellen allmählich erhöht werden kann. Gerade bei den Metastasen ist der von R. Hertwig[4]) herangezogene Vergleich zwischen Krebszellen und dem Verhalten von Protozoenkolonien durchaus berechtigt, und ich möchte im Gegensatz zu Albrecht[5]) betonen, daß im Verlauf des Krebswachstums allerdings das organotype Wachstum immer mehr sich in ein cytotypes umwandelt.

Welche Faktoren es nun freilich sind, die aus ursprünglich normal beschaffenen und auch normal gelagerten oder embryonal oder postembryonal verlagerten Epithelien Krebsepithelien zu schaffen vermögen; das können wir erst nur sehr unvollkommen sagen und das ist gerade der Punkt, wo, wie es scheint, alle unsere bisherigen Forschungsmethoden uns im Stich lassen. Wir können wohl feststellen, daß Faktoren lokaler und allgemeiner Natur bedeutungsvoll sein können; aber, wenn wir bei der Frage des destruierenden Wachstums, wie ich stets betont habe, zwei Punkte: die Verstärkung der Wucherungsfähigkeit und die Abnahme lokaler und allgemeiner Widerstände voneinander trennen müssen, so scheinen mir die für die Krebsentstehung wichtigen bekannten ätiologischen Momente mehr zur Erklärung der Abnahme der Gewebswiderstände heranzuziehen zu sein, wie zu der der erhöhten Wucherungsfähigkeit. — Hier macht sich wieder der Mangel besonders fühlbar, daß es noch nicht gelungen ist, Krebs experimentell zu erzeugen, und hier läßt uns vorläufig auch die experimentelle Krebsforschung, die uns im übrigen auch für die Frage der ersten Krebsentstehung wichtige Fingerzeige gegeben hat, im Stich.

1) Schlagenhaufer, Ueber das Vorkommen chorioepitheliomartiger Wucherungen in Teratomen. Wien. klin. Wochenschr., 1902; Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch., 5. Tagung, S. 209.
2) Hübl, Ueber die Chorioepitheliome der Vagina. Wien 1903.
3) L. Pick, Zur Kenntnis der Teratome. Berl. klin. Wochenschr. 1902, No. 51.
4) R. Hertwig, Ueber physiol. Degeneration bei Actinosphaeria Eichhorni, Jena 1904.
5) Albrecht, a. a. O., S. 408.



Herr Carl Lewin-Berlin:

Die Veränderungen eines Adenocarcinoms der Ratte bei der Transplantation.

Meine Herren! Die Entdeckung von Ehrlich-Apolant, daß im Verlaufe von Carcinomübertragungen bei Mäusen das Auftreten von neuartigen Geschwülsten, von Sarkomen, beobachtet werden kann, ist seitdem von der experimentellen Krebsforschung vielfach bestätigt und damit aus dem Rahmen einer vereinzelten Beobachtung in den Kreis von typischen Vorgängen herausgehoben worden. Der Zeitpunkt, wann diese Sarkomentstehung vor sich geht, ist dabei ganz verschieden. Sie kann schon im primären Tumor eintreten, wie eine Beobachtung von Ehrlich-Apolant beweist, sie kann in der 2. Generation vor sich gehen, wie in dem Falle von Loeb; meistens aber ist sie erst sehr spät eingetreten, wie in den 3 Fällen von Ehrlich. Liepmann sah die Entwicklung eines Sarkoms bei einem Stamm, den Michaelis in unserem Institut gezüchtet hat, und zuletzt hat Bashford dieselbe Beobachtung im Londoner Krebsinstitut gemacht. Mithin ist fast allerorten, wo mit Mäusekrebs gearbeitet wird, das Entstehen eines Sarkoms bei der Transplantation von Carcinomen festgestellt worden. Es fällt daher der Einwand von Sticker, der in der Diskussion zu meinem Vortrage in der Berliner Medizinischen Gesellschaft diesen Vorgang für einen so seltenen erklärt hat, daß man an das Vorliegen besonderer Verhältnisse, insbesondere an eine primäre Mischgeschwulst denken müsse. Der Einwand, daß eine Mischgeschwulst vorliegt, ist von Ehrlich-Apolant in einer Polemik gegen Schlagenhaufer überzeugend zurückgewiesen worden, er ist vollends unhaltbar im Falle Bashfords. Bashford konnte nämlich zeigen, daß, während durch viele Generationen hindurch im Frühstadium des Tumors das Stroma zugrunde ging und nur die Carcinomzellen weiterwuchsen, plötzlich in einer Generation das Stroma nicht mehr zugrunde ging, die Zellen vielmehr weiterwucherten und schließlich zu einer Sarkombildung Anlaß gaben. Damit ist erwiesen, daß ein Mischtumor zuerst nicht vorlag, daß vielmehr die Sarkombildung ein im Laufe der Transplantation eingetretener Vorgang ist. An diese Arbeiten mit Mäusekrebs schließen sich meine Untersuchungen über die Rattencarcinome an. Sie sind, wie ich glaube, deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil der Tumor, mit dem ich arbeitete, vielleicht das beste Analogon des menschlischen Krebses ist, das wir bei Tieren kennen. Denn der Rattentumor wuchs bei der Transplantation infiltrativ in fast allen Organen des Körpers — in Muskeln, Darmwand, Leber, Milz — er machte Metastasen in Lungen, Milz, Leber; wuchs als ausgebreitete Carcinose des Bauchfells unter Bildung von Ascites, kurz, er verhielt sich völlig gleich dem menschlichen Carcinom. Ich habe über diesen Tumor ausführlich in der Zeitschrift für Krebs-

forschung, Bd. 6, Heft 2 berichtet, meine damaligen Beobachtungen sind seitdem durch manches Neue ergänzt und gestützt worden.

Der Ausgangstumor war ein Adenocarcinom der Mamma. Daran ist nach meiner Meinung nicht zu zweifeln. Nach Sitz und Struktur verhielt er sich genau so wie die Mäusekrebse, für die Apolant in seiner Monographie die Herkunft aus der Mamma nachweist. Der Tumor war walnußgroß und stellte eine Verdickung der 6. rechten unteren Mamma dar, deren Zitze auf der Höhe des Tumors sich befand. Verwachsungen mit der Haut bestanden nirgends, der Tumor ließ sich leicht ausschälen und zeigte mikroskopisch das typische Bild des Adenocarcinoms. Nicht an allen Stellen war der carcinomatöse Bau ausgesprochen. Ganze Strecken bestanden einfach aus Milchdrüsenacini mit papillenförmigen Zellen ohne erhebliche Sekretion. Diesen Typus behielt der Tumor bei der Verimpfung in die 2. und 3. Generation bei; es gab hier wohl Differenzierungen in bezug auf Einzelheiten, wie sie ja auch bei Mäusetumoren insbesondere von L. Michaelis beschrieben werden, aber immer blieb doch der Charakter des Adenocarcinoms unverkennbar.

Dagegen zeigte sich nun bei einer Ratte der 3. Generation plötzlich das Auftreten eines Cancroids. Es war dies ein einziger Tumor unter 20 Tumoren, die zur Untersuchung kamen und die sämtlich den Typus des Ausgangstumors hatten. Ueber die Diagnose Cancroid kann wohl kein Zweifel bestehen; sie geht aus den aufgestellten Präparaten klar hervor.

Nun ist auch hier eingewendet worden, es könne sich im primären Tumor um eine Mischgeschwulst etwa nach Art der von Herxheimer beschriebenen Adenocancroide gehandelt haben. Was den Primärtumor angeht, so läßt sich ja eine positive Angabe deswegen nicht machen, weil wegen der Verimpfung eines großen Teiles nicht der gesamte Tumor untersucht werden konnte. Ein schlüssiger Beweis ist deshalb nicht zu führen und wir sind auf Wahrscheinlichkeitsgründe angewiesen. Diese aber sprechen unbedingt gegen die Annahme eines Mischtumors. Es bestanden zur Haut nirgendwo Beziehungen; soweit er untersucht ist, zeigt der Tumor lediglich das Bild des Adenocarcinoms und bis zum Auftreten des Cancroids war während einer halbjährigen Arbeit mit dem Tumor, an der sich ja auch Herr L. Michaelis noch beteiligte, bei allen den zahlreichen Untersuchungen nirgends der Verdacht aufgetreten, daß hier ein anderer Tumor vorlag als ein Adenocarcinom. Man kann sagen, es sei in dem zur Ueberimpfung gelangten Stücke des Primärtumors das Cancroid gewesen. Dann hätte es sich doch aber bei einem der 5 in der 2. Generation zur Untersuchung und Weiterimpfung gelangten Tumoren zeigen müssen. Aber selbst, wenn hier derselbe Zufall obgewaltet hätte, wenn auch hier immer nur in den überimpften Stücken Cancroid gewesen und somit der Untersuchung entgangen wäre, so weit kann man doch wohl nicht einen Zufall in den Kreis ernsthafter Erwägung ziehen, daß auch in der 3. Generation, wo ca. 20 Tumoren untersucht wurden, nur gerade in den untersuchten Stücken das reine Adenocarcinom, in den verimpften Teilen dagegen das Cancroid enthalten gewesen wäre. Bei einem Tumor hätte man an eine solche Möglichkeit denken können, bei 25 Tumoren muß man von einer solchen Zufälligkeit absehen, zumal bei jedem Tumor von jedem zur Impfung verwendeten Stücke zahlreiche Präparate von mir, Michaelis und zum Teil noch von Herrn Loewenthal untersucht wurden. Ich halte daher das Auftreten des Cancroids bei einem Tumor der 3. Gene-

ration für eine neue Geschwulstbildung, die erst im Verlaufe der Impfungen eingetreten ist. Bei der weiteren Transplantation des Tumors konnte ich bis in die 7. Generation sowohl Serien mit reinem Cancroid als auch mit reinem Adenocarcinom neben Mischformen beider Tumorarten beobachten, dann aber traten Mischformen ausschließlich hervor, so daß ich häufig Tumoren erhielt, bei denen eine genaue Diagnose nicht zu stellen war. Hervorzuheben ist, daß in der 6. Generation das Cancroid in Beziehungen zur Haut tritt, ein Vorgang, den ich bei nachträglicher Untersuchung von Präparaten auch schon in der 5. Generation bemerkt habe und der mir für die Genese des Cancroids bei den Ratten von erheblicher Bedeutung zu sein scheint. Bemerkenswert ist ferner, daß durch Erhitzen eine Viertelstunde bei 45° die Entwicklung des Cancroids zu unterdrücken war und daß ferner bei sämtlichen intraperitonealen Impfungen bis in die 7. Generation die Verhornung fehlte, während die subkutanen Tumoren sie immer zeigten. Ich will freilich nicht verschweigen, daß dabei die intraperitonealen Tumoren zuweilen Bilder zeigten, die man sehr wohl für Anfangsstadien von Plattenepithelkrebs halten kann, indessen konnte ich weder Verhornung noch Stachelzellen nachweisen, so daß mir das nicht wahrscheinlich ist. Das eine aber hebe ich noch einmal hervor, daß bis zum Auftreten des ersten Cancroids kein Präparat beobachtet wurde, bei dem eine andere Diagnose als Adenocarcinom gestellt werden konnte.

Ist somit das Auftreten des Cancroids im Verlaufe der Impfung eines Adenocarcinoms ein ganz neuer, bisher noch nicht beschriebener Vorgang, so konnte ich andererseits bei demselben Tumor das Auftreten von Sarkomen beobachten, wie das von Mäusecarcinomen ja schon bekannt war. Während nämlich in den ersten drei Generationen das Stroma sich lediglich durch größere oder geringere Menge unterschied, so daß ich bald scirrhöse Tumoren, bald aber Carcinome von dem Aussehen des Medullarkrebses beobachtete, trat von der 4. Generation an ein derartiger Zellreichtum des Stromas auf, daß man an das Bild des Carcinoma sarcomatodes erinnert wurde. In der 5. Generation entwickelten sich aus Impfungen mit 3 verschiedenen Tumoren in 3 Serien Geschwülste, die lediglich aus bindegewebigen Elementen mit nur geringen Beimischungen von Carcinom resp. Cancroid bestanden. Diese bindegewebigen Wucherungen lassen sich nun weiter impfen, wachsen als Tumoren subkutan und intraperitoneal teils bestehend aus Spindelzellen oder nur aus Rundzellen, teilweise auch aus Mischformen beider, in einzelnen Serien unter völliger Verdrängung der epithelialen Geschwulst. In einer Serie der 7. Generation verdichten sich die Spindelzellen in einer Form, die jede andere Zellart verdrängt, das Gewebe besteht nur noch aus sich durchflechtenden Spindelzellenzügen, die aus sich selbst heraus wachsen, d. h. ohne durch das Stadium des Granulationsgewebes hindurchzugehen, unter lebhaftester Proliferation der Zellen selbst, die massenhafte Mitosen zeigen. Für solche Tumoren kennen wir keine andere Bezeichnung als Sarkome. Demgemäß habe ich sie als sarkomatöse Tumoren aufgefaßt, wobei ich bemerke, daß einzelne Tumoren als Rundzellen- resp. als gemischtzellige Sarkome wuchsen, so daß ich also bei einem einzigen Tumor das beobachten konnte, was Ehrlich-Apolant bei 3 verschiedenen Carcinomstämmen sahen, nämlich die Entwicklung von Spindelzellen-, Rundzellen- und gemischtzelligen Sarkomen.

Die Diagnose Sarkom ist zuerst angezweifelt worden. Die weitere Entwicklung dieser Tumoren aber ist geeignet, jeden Zweifel zu beheben. Diese Tumoren wachsen subkutan und intraperitoneal als große Geschwülste von bösartigem Charakter mit infiltrativem Wachstum in Muskeln, Fascien, Zwerchfell, Leber, Milz, Magen- und Darmwand; sie machen Metastasen in den inneren Organen und verhalten sich bei Immunisierungsversuchen vollkommen gleich echten Tumoren, wie ich das ja schon früher hervorgehoben habe. Das Wesentliche aber ist, daß jetzt seit 7 Generationen überhaupt der epitheliale Anteil, der doch zuerst da war, vollkommen verschwunden ist, die Tumoren wachsen jetzt als reine Sarkome. Das Verschwinden des Carcinomanteils tritt zwischen 6. und 12. Generation auf. In manchen Serien ist das Carcinom schon zu einer Zeit verschwunden, wo in anderen Serien derselben Impfgeneration das Stroma nur eben einen größeren Zellreichtum, noch aber keine ausgesprochene Sarkomentwicklung zeigt. Manche Tumoren zeigen durch 4—5 Generationen das Bild des Carcinoma sarcomatodes, dann plötzlich das des reinen Sarkoms, andere wieder zeigen das Bild des Mischtumors nur in einer Generation. In manchen Tumoren zeigen sich Adenocarcinom, Cancroid und Sarkom nebeneinander, in anderen nur das eine oder das andere. So erhalten wir ein sehr mannigfaches wechselndes Bild der verschiedensten Tumoren.

Aber auch die Zellen in einer und derselben Geschwulst zeigen ein sehr mannigfaches Verhalten. Meistens sind es Spindelzellen, zum Teil mit länglichen, zum Teil auch mit großen runden Kernen, bald wieder kleinere oder größere runde Zellen, zum Teil wie Lymphocyten aussehend, bald aber Mischformen aller 3 Zellarten; eine einheitliche Zellform ist außerordentlich selten und bei der Weiterimpfung nicht konstant. Es kann der Tumor einer Generation als Rundzellensarkom, der weitergeimpfte Tumor jedoch als Spindelzellensarkom imponieren und umgekehrt. So wächst der Tumor jetzt bis in die 18. Generation. Das Wachstum ist ein sehr rapides, die Geschwulst erreicht in 4—5 Wochen fast die Größe des geimpften Tieres, ist im übrigen sehr hinfällig und zeigt im Innern meistens Nekrosen. Sehr häufig ist auch eine schleimige Degeneration der Zellen, die ich seit der 4. Generation schon beobachte und die in der 4—6. Generation auch die Carcinomnester zeigen.

Meine Herren! Wir haben demgemäß vor uns ein Adenocarcinom der Mamma bei einer Ratte, das bei seiner weiteren Ueberimpfung in der 3. Generation zur Bildung eines Cancroids, in der 5. Generation zur Entstehung von Sarkom führte. Wie haben wir uns diesen Vorgang zu erklären?

Hier liegen verschiedene Möglichkeiten vor. Die erste, daß nämlich im primären Tumor schon eine Mischgeschwulst vorhanden war, darf ich wohl als sehr unwahrscheinlich ablehnen. Wir müßten dann ein Adenocarcinom-Cancroid-Sarkom als ursprünglichen Tumor annehmen. Ist ein solcher Tumor schon an und für sich eine sehr große Seltenheit, so kann in unserem Falle diese Annahme um so weniger Geltung haben, als, wie ich schon ausgeführt habe, bis zum Auftreten des Cancroids der Tumor einen durchaus einheitlichen Bau gezeigt hat. Daß etwa die Cancroid- und Sarkomzellen durch mehrere Generationen gewissermaßen ein Schlummerdasein geführt hätten und erst in späteren Ueberimpfungen zur Entwicklung gelangt sind, das ist eine durchaus willkürliche Annahme, gegen die sich Ehrlich-Apolant, was das Sarkom betrifft,

mit Recht wenden. Daß das Sarkom aus dem Stroma hervorgeht, das, glaube ich, geht aus den Beobachtungen von Bashford unzweifelhaft hervor. Ich kann meinerseits hinzufügen, daß bei der Untersuchung von Frühstadien der 3. Generation, wo das Sarkom noch nicht bestand, ganz deutlich ein Zugrundegehen des Stromas auch bei meinem Tumor von mir beobachtet wurde. Der Verlauf der Entstehung des Sarkoms spricht unbedingt für eine allmähliche Umwandlung des Stromas in maligne Zellen. Sehen wir ja doch auch die Sarkome zuerst in einer Form auftreten, daß von autoritativer Seite die Diagnose Sarkom überhaupt bezweifelt und lediglich das Vorhandensein bindegewebiger Wucherungen angenommen wurde. Es erscheint mir also auch die Sarkombildung ebenso wie die Cancroidentstehung als ein im Verlaufe der Transplantationen eingetretener Vorgang. Wodurch dieser Vorgang bewirkt wird, dafür scheinen mir nur zwei Möglichkeiten eine Erklärung geben zu können. Diese Erklärung aber muß sowohl für das Cancroid als auch das Sarkom eine einheitliche sein, da beide offenbar derselben Ursache ihre Entstehung verdanken. Es bleibt demnach nur die Annahme übrig, daß entweder eine Metaplasie von Zellen des Drüsenkrebses in Cancroid- resp. Sarkomzellen vorliegt, oder aber es müssen unter dem Einfluß der überimpften Drüsenkrebszellen die Plattenepithelien der Haut resp. die das Stroma liefernden Bindegewebszellen des überimpften Tieres zur Bildung bösartiger Geschwülste angeregt worden sein. Für meine Tumoren gibt es überhaupt gar keine andere Erklärung, denn die Dinge liegen hier nicht so einfach wie bei den Mäusetumoren, wo wir nur die Entstehung des Sarkoms zu erklären haben; bei meinen Tumoren wird die Sachlage ja durch das Auftreten des Cancroids kompliziert. Anhänger der Lehre von der Metaplasie müßten sich nun aber zu der Auffassung bekennen, daß eine Umwandlung von Drüsenkrebszellen zu Cancroid- und Sarkomzellen gleichermaßen möglich wäre. Lubarsch z. B. hält es unter Hinweis auf Kromayers bekannte Arbeiten bei der Betrachtung der Ehrlich-Apolantschen Tumoren keineswegs für ausgeschlossen, daß durch mechanische Bedingungen Epithelzellen ihre Form ändern, Spindelzellen werden und daß schließlich diese spindeligen Epithelzellen neue Charaktere annehmen und Bindegewebszellen werden könnten.

Da nun Lubarsch auch einer der ausgesprochensten Anhänger der Lehre von der Metaplasie von Drüsenkrebs in Plattenepithelkrebs ist, so wäre natürlich damit eine einheitliche Erklärung der in Betracht kommenden Vorgänge gegeben. Aber ich glaube, daß, selbst wenn die Entstehung des Cancroids durch Metaplasie angenommen werden sollte, die meisten pathologischen Anatomen gegen die Metaplasie der Krebszellen in Sarkomzellen sich wenden würden. Wir müßten, so hat Orth in der Diskussion meines Vortrages in Berlin ausgeführt, die ganze Histologie von vorn anfangen, wenn wir das zulassen sollten, daß eine direkte Metaplasie von Krebs in Sarkom, eine direkte Umwandlung von Krebszellen in Sarkomzellen vorkäme. Auch ich möchte mich gegen diese Annahme wenden. Ich bin vielmehr der Ansicht, daß ebenso wie bei Entstehung der Sarkome der Mäuse auch bei meinen Ratten ein von den Krebszellen ausgehender Reiz sowohl die Epidermis, als auch die Bindegewebszellen der geimpften Tiere zu krebsiger resp. sarkomatöser Wucherung angeregt hat. Für diese Ansicht spricht sehr vieles. Schon Orth hat darauf hingewiesen, daß in der Nähe von Geschwülsten sowohl Epithel- als auch Bindegewebszellen in Wucherung geraten. Hart

konnte sogar unter der Metastase eines Zylinderzellenkrebses im Oesophagus die Bildung eines beginnenden Plattenepithelkrebses beobachten. Es spricht in meinem Falle für die Entstehung des Cancroids auch das Verhalten des Tumors, der in der 5. und 6. Generation ganz ohne Zweifel im Zusammenhange mit der Haut steht. Auch verfüge ich über Präparate, wo unter dem Einflusse des gegen die Epidermis wachsenden Tumors, zu einer Zeit, wo er schon Sarkom geworden ist, eine ganz erhebliche Wucherung der Epidermis beobachtet werden kann, ein Vorgang, den ich häufig, besonders in den letzten Generationen, gesehen habe. Was die Sarkome anlangt, so trifft für sie dasselbe zu, auch hier hat der von den Krebszellen ausgehende Reiz unbekannter Art die Bindegewebszellen zu maligner Entartung gebracht, so wie das von Ehrlich, Apolant und Bashford bei ihren Mäusetumoren angenommen wird. Bekanntlich hat man an der epithelialen Herkunft der Mäusecarcinome lange Zeit gezweifelt. Eberth und Spude hielten diese Tumoren für Endotheliome der Haut, und obgleich von Lubarsch, Henke, Goldmann, Gierke u. a. jetzt an der echten Krebsnatur der Mäusetumoren nicht mehr gezweifelt wird, sowohl auf Grund eigener Erfahrungen als auch auf Grund der überaus sorgfältigen und eingehenden Untersuchungen Apolants, so werden von pathologisch-anatomischer Seite doch noch vielfach in diesen Geschwülsten Endotheliome gesehen. Würde man also diese Mäusetumoren als Endotheliome betrachten, so brauchte man die Sarkome nicht als neu entstandene Tumoren, sondern als denselben Tumor ansehen, dessen endotheliale Zellen einmal in epithelialer Anordnung als Carcinom, das andere Mal als Endotholsarkom wachsen, wie wir ja von den Endothelien wissen, daß sie sowohl zur Entstehung von Carcinomen als auch von Sarkomen führen können. Durch die Ergebnisse meiner Arbeit mit Rattentumoren entfällt für diesen Einwand die Grundlage. Denn nimmt man selbst hier ein primäres Endotheliom an und leitet von ihm auf die erwähnte Weise das Sarkom ab, so bleibt doch für die Entstehung des Cancroids nur übrig, eine von den Zellen der ursprünglichen Geschwulst ausgehende Reizwirkung auf vorher normale Zellen anzunehmen. Doch halte ich diesen Einwand überhaupt für unbegründet. Es kann an der epithelialen Herkunft sowohl der Mäusecarcinome als auch ganz besonders meines Rattencarcinoms nicht gezweifelt werden. Somit glaube ich, daß die von Ehrlich-Apolant zuerst geäußerte Ansicht über die Entstehung von Sarkomen bei der Ueberimpfung von Carcinom durch meine Untersuchungen an Rattentumoren eine wesentliche Stütze bekommen hat.

Welche Zellen nun zu den Sarkomwucherungen Anlaß geben, darüber möchte ich auch noch einige Bemerkungen machen. Ich habe schon früher die Ansicht geäußert, daß wir es mit Wucherungen der Endothelien zu tun haben. Der weitere Verlauf meiner Arbeit hat mir für diese Vermutung neue Gründe gegeben. Vor allem ist es die außerordentliche Variabilität der Zellen, die Ehrlich bei seinen 3 Sarkomen bei Mäusen, ich selbst bei dem einen Rattentumor in verschiedenen Generationen, ja selbst bei verschiedenen Impfserien derselben Generation beobachten konnte, wozu die heute von Herrn Apolant erwähnten Zellveränderungen bei Rattensarkomen kommen. Daß sich Sarkomzellen so außerordentlich verändern sollten, erscheint mir unwahrscheinlich, und bei den Transplantationen eines Spindelzellensarkoms aus Kopenhagen, das ich Herrn Jensen verdanke, habe ich doch eine außerordentliche Konstanz der Spindelzellen bemerkt. Für

die Ansicht, daß es sich hier um Endothelwucherungen handelt, glaube ich aber ganz besonders das Verhalten des Tumors in einer Serie der 14. Generation heranziehen zu können. Schon in einem Tumor der 7. Generation sah ich mitten im Sarkomgewebe ganz vereinzelte Stellen, wo sich dunkler gefärbte Zellen kranzartig wie zu einem Drüsenlumen anlegten. Ich hielt diese Stellen für Reste des in der 6. Generation, wenn auch nur sehr spärlich vorhandenen Carcinomanteils. Um so erstaunter war ich, daß ich in der 14. Generation in einer Serie, die seit 7 Generationen lediglich das Bild eines reinen Sarkoms darbot, plötzlich in spärlichen Mengen Beimischungen ganz typisch epithelial angeordneter Zellen fand. Daß es sich hier um das Wiederaufflackern des ursprünglichen Carcinoms handeln sollte, erscheint mir sehr unwahrscheinlich, zumal die darauffolgende 15. Generation diese epithelialen Anordnungen vermissen läßt. Ich glaube vielmehr, daß wir es hier mit epithelialen Lagerungen der Sarkomzellen zu tun haben, die sich allerdings nicht anders erklären läßt, als aus der Abstammung der Sarkomzellen von den Endothelien. Indessen läßt sich ja das natürlich nicht mit absoluter Gewißheit sagen, es bliebe noch weiter unerklärlich, warum sich diese verschiedenartige Anordnung gleicher Zellen in demselben Tumor geltend macht. Ich denke, daß weitere Untersuchungen darüber Klarheit schaffen werden.

Fasse ich also meine Befunde zusammen, so ergibt sich folgendes:

Bei der Transplantation eines Adenocarcinoms der Ratte, das von der Mamma ausging, trat in der 3. Generation ein Cancroid auf, in der 5. Generation kam es zu Sarkombildungen. Das Cancroid gewinnt in der 5. und 6. Generation Beziehungen zur Haut. Das Sarkom verdrängt zwischen der 6. und 12. Generation vollkommen den epithelialen Anteil und wächst jetzt bis in die 18. Generation als sarkomatöser Tumor. Dabei variieren die Zellen in den einzelnen Serien der verschiedenen Generationen sowohl wie in den einzelnen Tumoren der Impfserien außerordentlich in bezug auf Größe und Gestalt. Spindelzellen mit gestreckten und großen runden Kernen wechseln mit kleinen und großen Rundzellen ab; dieser Wechsel tritt ein auch bei der Impfung von einer Generation in die andere. In der 14. Generation zeigen sich in einem seit 7 Generationen rein als Sarkom gewachsenen Tumor plötzlich epitheliale Anordnungen von Zellen. Daraus wird die Abkunft dieser Sarkome von gewucherten Endothelien wahrscheinlich gemacht. Diese sarkomatöse Wucherung erfolgt ebenso wie die Entstehung des Cancroids auf einen von den Krebszellen des ursprünglichen Adenocarcinoms auf die Epidermis resp. auf das vom geimpften Tiere gelieferte Stroma ausgeübten Reiz unbekannter Natur.

VI.

Herr Gierke-Berlin:

Der Einfluss von Herkunft oder Mäuserasse auf die Uebertragbarkeit des Mäusekrebses[1]).

Daß bei Uebertragung von Mäusetumoren auf Mäuse anderer Länder oft zunächst große Schwierigkeiten vorhanden sind, wurde früher von Borrel und Haaland aus Paris, von Bashford aus London und von Michaelis aus Berlin übereinstimmend berichtet. Es schien dies sowohl bei den Tumoren der zahmen Maus, wie der wilden zu gelten. Man nahm als Ursache Rassedifferenzen an, die auch nur in vereinzelten Fällen eine Uebertragung von weißen auf graue Mäuse und umgekehrt gestatteten. Letzteres gelang aber Hertwig und Poll für ihre Mäusetumoren in ausgedehntem Maße. Wohl wesentlich auf diesen Erfolgen fußend, sprechen sie überhaupt der Herkunft und Mäuserasse die bisher angenommene Bedeutung ab, ohne aber anzugeben, in welchem Maße sie mit Mäusen aus anderen Ländern gearbeitet haben. Für seinen Rattentumor zeigte Lewin, daß tatsächlich Farbe und Herkunft der Versuchstiere keinen wesentlichen Einfluß auf das Impfergebnis bedingen.

Da ein großer Teil der früheren Versuche ohne Kontrollen angestellt war, konnte das schlechte Ergebnis auch in zufälligen Beschaffenheiten der verwendeten Geschwulst beruhen, deren Verpflanzungsziffer nach Bashford, Murray und Bowen in der negativen Phase ja oft außerordentlich stark sinkt. Um also festzustellen, ob diese Ergebnisse auf solchen Eigenschaften des Tumors oder auf der verschiedenen Herkunft beruhen, habe ich die Uebertragungen, die mir hier ein Weiterarbeiten mit den Londoner Geschwulststämmen ermöglichen sollten, in einer hierfür verwertbaren Form ausgeführt. Zu diesem Zwecke habe ich deutsche Mäuse nach London geschickt und englische Mäuse von dort erhalten. Beide wurden in verschiedenen Serien in gleicher Weise mit englischen Tumoren geimpft nebst möglichst gleichen heimischen Kontrolltieren. Von Tumoren verwandte ich zunächst drei möglichst verschiedene Carcinomstämme, einen Plattenepithelkrebs (32), ein Adenocarcinoma cylindrocellulare (27) und einen hämorrhagischen Tumor (50), die mir Herr Dr. Bashford in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellt hat. Die Resultate der einzelnen Versuche, von denen nur die nach jeder Richtung einwandfreien verwertet wurden, sind in nachstehender Tabelle zusammengestellt.

---

1) Ueber die Resultate dieser Versuche wird auch in der Zeitschrift für Krebsforschung berichtet.

Versuchsort und Bezeichnung		Zahl der angegangenen Tumoren	Zahl der geimpften Tiere	Zahl der angegangenen Tumoren	Zahl der geimpften Tiere
		Englische Mäuse		Deutsche Mäuse	
Plattenepithelkrebs (32)					
London	20 D	16	19	1	18
Berlin	22 A	5	10	1	19
„	17 A	0	7	2	21
„	22 B	3	6	3	21
	Summa	24	42	7	79
		= 57 Proz.		= 9 Proz.	
Adenocarcinom (27)					
London	18 H	3	5	6	17
Berlin	18 A	6	7	1	17
	Summa	9	12	7	34
		= 75 Proz.		= 21 Proz.	
Hämorrhagischer Tumor (50)					
London	6 I	3	4	3	19
Berlin	9 A	3	9	1	9
	Summa	6	13	4	28
		= 47 Proz.		= 14 Proz.	

Man ersieht daraus, daß alle 3 Tumoren sowohl in London wie in Berlin weit besser auf englischen Mäusen (57 Proz., 75 Proz. und 47 Proz.) als auf deutschen (9 Proz., 21 Proz. und 14 Proz.) angegangen sind. Und zwar war nicht nur die Verpflanzungsziffer größer, sondern auch die Wachstumsgeschwindigkeit, wie die vorliegenden Chartierungen zeigen. Nur in einem einzigen Versuch (32/17 A) hatten sich bei 7 englischen Mäusen alle schon ziemlich beträchtlichen Tumoren vollkommen zurückgebildet, während bei 21 deutschen Mäusen 2 ständig wachsende Geschwülste erzielt wurden. Im ganzen aber ist die bedeutend größere Empfänglichkeit der englischen Mäuse für englische Tumoren nicht zu bezweifeln.

Ob es sich aber dabei wirklich um Rasseeigentümlichkeiten, d. h. um konstitutionelle, vererbbare Eigenschaften handelt, erscheint sehr zweifelhaft. Die Erfahrungen von Haaland zeigen, daß deutsche Mäuse nach mehrmonatlichem Aufenthalt in Christiania ebenso refraktär selbst gegen das hochvirulente Ehrlichsche Sarkom werden können, wie es die norwegischen Mäuse von vornherein waren. Auch zwischen den Züchtereien desselben Landes, oder sogar derselben Stadt können Unterschiede bestehen. So kann ich in Berlin den Jensenschen Tumor auf den Mäusen einer bestimmten Zuchtanstalt nur sehr schlecht weiterzüchten, während er auf anderen Stämmen mit etwa 30 Proz. Impfausbeute angeht.

Wir werden also Haaland zustimmen müssen, daß die Empfänglichkeitsunterschiede zwischen Mäusen verschiedener Länder auch auf labilen Faktoren beruhen können, wie Klima, vor allem aber anderer Lebensweise oder Ernährung. Für die Erforschung der natürlichen Resistenz der Mäuse dem Impfkrebs gegenüber sind diese Empfänglichkeitsunterschiede von großer Wichtigkeit.

VII.

Herr Thorel-Nürnberg:

Kasuistisches zum Kapitel der sog. Mäusecarcinome.

Da sich die Zahl der Spontantumoren bei Mäusen, über welche ich verfüge, mit dem großen Material von Ehrlich und Apolant, Bashford u. a. nicht messen kann, und andererseits auch die Zeit, seit ich mich mit diesem Gegenstand beschäftige, noch zu kurz bemessen ist, als daß ich in der Lage wäre, über größere Untersuchungsresultate zu berichten, zumal ich anfangs ebenso wie andere Experimentatoren mit großen Schwierigkeiten bei der Uebertragung der Mäusegeschwülste zu kämpfen hatte, so möchte ich mich auf die kurze Mitteilung einiger Beobachtungen, die ich bisher über den Mäusekrebs gesammelt habe, beschränken und zunächst mit einigen Bemerkungen die interessante Tatsache des endemischen Vorkommens der Mäusecarcinome streifen.

Beobachtungen über endemisches Auftreten von krebsartigen Geschwülsten bei Mäusen und Ratten sind schon von verschiedener Seite, so u. a. von Hanau, Michaelis, Borrel, Eberth und Spude, Koch, Busse, Gaylord, Loeb u. a., beschrieben worden; sieht man sich aber die einzelnen diesbezüglichen Berichte etwas näher an, so ist hervorzuheben, daß es sich bei allen diesen Beobachtungen entweder nur um ganz vorübergehende und kurz dauernde Häufungen von Geschwülsten gehandelt hat, denen überdies nur einige wenige, etwa 4—5 Tiere zum Opfer fielen oder es verstrich, wie bei den Loebschen Rattensarkomen, die innerhalb eines Zeitraumes von über $3^1/_2$ Jahren, in Abständen von $1^1/_2$ resp. 2 Jahren, gefunden wurden, eine so geraume Zeit zwischen den einzelnen neu auftretenden Tumoren, daß von einem endemischen Zusammenhang der einzelnen Geschwülste, sofern nicht besonders ausgedehnte Inkubationsstadien angenommen werden, nicht mehr gesprochen werden kann.

Demgegenüber zeichnet sich die von mir beobachtete Endemie von krebsartigen Geschwülsten bei Mäusen, wie ich schon auf der vorigen Tagung unserer Gesellschaft in Dresden angedeutet habe, dadurch aus, daß, abgesehen von einer einzigen kurzen zweimonatlichen Unterbrechung, ein ganz gleichmäßiges und kontinuierliches Neuauftreten von Geschwülsten zu verzeichnen war, so daß ich im Verlauf eines Jahres in den Besitz von 14 Mäusen mit Spontantumoren gekommen bin; der erste dieser Primärtumoren wurde, nachdem eine Anfang April vorigen Jahres vorgenommene genaue Untersuchung meinen damaligen Bestand von ca. 60 Mäusen als frei von Geschwülsten erwiesen hatte, am 23. April gefunden und seit dieser Zeit wurde fast allmonatlich, nämlich am 20. und 31. Mai, 2. und 13. Juni, 9. und 27. September, 10. Oktober, 25. November, 6. Dezember, 17. Januar 1908, 6. Februar, 24. und 26. März, eine neue Maus mit einem Spontantumor entdeckt.

Bietet diese Tatsache des kontinuierlichen Auftretens neuer Spontantumoren in einem einzigen Mäusegehege mit einem so unverhältnismäßig hohen Prozentsatz der an Geschwulstbildung erkrankenden Tiere im Verein mit der Plötzlichkeit des Auftretens der Endemie an sich schon ein gewisses Interesse dar, so kommt derselben noch eine weitere Eigentümlichkeit insofern zu, als von diesen 14 Spontantumoren 12 bei früher einmal oder mehrfach mit anderen Geschwülsten negativ geimpften Mäusen, die wir nach Ehrlich als „Nullermäuse“ zu bezeichnen pflegen, aufgetreten sind, wobei die Zeit zwischen der letzten Impfung und dem Auftreten der Spontangeschwülste nach meinen Aufzeichnungen in je 3 Fällen zwischen 10—20 Tagen resp. 2—4 Monaten und bei den übrigen zwischen 5 bis 9 Monaten variierte.

Hierzu sei bemerkt, daß diese sämtlichen Spontantumoren bei Nullermäusen mit einer einzigen Ausnahme, nämlich der letzten, am 26. März 1908 entdeckten Maus, die 2 Monate nach negativer Impfung sogar 2 Spontantumoren bekam, aus meinem ursprünglichen, schon seit Jahren fortgezüchteten Stammgehege stammen, daß alle Geschwülste, ausschließlich bei weiblichen Mäusen angetroffen wurden, und daß jede Möglichkeit, es könne sich bei diesen Beobachtungen gar nicht um Spontangeschwülste, sondern um zum Teil verspätet aufgetretene Impftumoren handeln, völlig ausgeschlossen ist, da ich meine Mäuse sämtlich am Rücken und zwar in ganz kurze Hauttaschen unmittelbar an der Schwanzwurzel mit Stückchen zu impfen pflege, während die Spontantumoren regelmäßig am Bauche resp. in der vorderen Achselhöhle, also weitab von der Inokulationsstelle, aufgetreten sind.

Die Feststellung dieser eigentümlichen und meines Wissens bisher ausschließlich von Bashford registrierten Tatsache, daß Mäuse, die sich gegen die künstliche Einimpfung von Tumormaterial als immun erwiesen, kürzere oder längere Zeit hernach mit einem Male eine Spontangeschwulst bekommen, erscheint mir besonders interessant und wichtig, da sich daraus ergibt, daß die Bedingungen für das Auftreten autochthoner Primärgeschwülste und für das Angehen und Weiterwachsen von künstlichen Inokulationstumoren im Tierkörper verschieden sind.

Im übrigen kann ich auf die Frage, wie wir uns das plötzliche Auftreten und den weiteren kontinuierlichen Verlauf solcher Geschwulstendemien vorzustellen und auf welche Momente wir dieselben zurückzuführen haben, keine befriedigende Antwort geben, da alle meine Bemühungen, in das Dunkel dieser Dinge Licht zu bringen, gescheitert sind.

Die Möglichkeit direkter Uebertragungen der Geschwülste durch Benagen derselben und Hineingelangen von Geschwulstpartikelchen in kleine, bei Mäusen so häufig vorkommende Biß- und Kratzverletzungen der Hautoberfläche halte ich wegen des mit der Regellosigkeit solcher Hautverwundungen nicht vereinbaren konformen Sitzes der Tumoren in der Mammagegend für ausgeschlossen, ganz abgesehen davon, daß es mir ebensowenig wie Ehrlich, Borrel, Loeb u. a. gelungen ist, durch sich ein selbst auf mehrere Monate erstreckendes Zusammenbringen gesunder Mäuse mit erfolgreich geimpften oder Spontantumoren tragenden Tieren bei den ersteren Geschwülste zu erzeugen.

Ob indirekte Uebertragungen der Geschwülste durch Vermittlung von Insekten (Flöhe, Wanzen) eine Rolle spielen, kann ich nicht entscheiden, doch halte ich es für wünschenswert, wenn die Behauptung

Moraus, dem die Uebertragung von Geschwülsten regelmäßig geglückt sein soll, wenn er Wanzen aus einem Käfig mit carcinomatösen Tieren in einen solchen mit gesunden Tieren brachte, so daß er die Wanzen späterhin direkt zur Geschwulstinokulation benutzte, ihrer Wichtigkeit wegen einer Nachprüfung unterzogen würde.

Andere, wie Loeb, Koch, Busse u. a., haben daran gedacht, daß das gehäufte Auftreten von Geschwülsten in einem Mäusestalle auf hereditäre Momente und zwar in dem Sinne zurückzuführen wäre, daß durch die konstante Inzucht, unter welcher die Tiere gewöhnlich gezüchtet werden, schließlich eine familiäre Disposition entsteht, die allmählich in exzessiver Weise gesteigert wird; für diese Annahme würde vor allem der Umstand sprechen, daß bisher, soviel ich weiß, immer nur innerhalb bestimmter, geschlossener und schon längere Zeit fortgezüchteter Mäusestämme derartige Geschwulsthäufungen beobachtet worden sind, so daß man bei solchen Tieren geradezu von besonders carcinomempfänglichen Stämmen sprechen könnte, während andere Momente, wie u. a. das geradezu plötzliche Einsetzen solcher Endemien, wie in meinem Falle, unter diesem Gesichtspunkt weniger befriedigend zu erklären sind; trotz dessen neige ich doch persönlich gleichfalls der Ansicht zu, daß hereditäre Einflüsse bei diesen endemischen Geschwulsthäufungen in Frage kommen, zumal ich wenigstens in einem Falle auch unter der Nachkommenschaft aus meinem Stammzuchtkasten, aus welchem alle Spontantumoren hervorgegangen waren, eine Maus mit einer Primärgeschwulst gefunden habe, doch muß ich andererseits betonen, daß ich, gleich Borrel, bei Mäusen, die notorisch von einer geschwulstbehafteten Mutter stammten und isoliert für sich in Familien weitergezüchtet wurden, bisher noch keinen Fall von spontaner Geschwulsterkrankung konstatieren konnte.

Aber auch dann, wenn wir auf hereditäre Momente rekurrieren, muß die Frage noch offen bleiben, auf welche kausalen Momente wir dann die Auslösung dieser supponierten Disposition zurückzuführen haben und hier könnte man gerade bei der von mir berührten Endemie mit ihrem geradezu explosionsartigen Ausbruch noch am ehesten daran denken, ob vielleicht irgendwelche infektiöse Schädlichkeiten, die in dem betreffenden Käfige vorhanden waren, die Schuld an der Häufung der Geschwülste getragen haben.

Versuche, bei denen ich Mäuse anderer Stämme in meinen „Tumorkasten" brachte, schlugen fehl, und da meine tumorempfänglichen Mäuseweibchen auch außerhalb ihres Stammzuchtkastens in anderen Käfigen ihre Spontangeschwulst bekamen, während andererseits unter den verschiedenen anderen in meinem Mäuserayon schon seit über einem Jahr befindlichen Stämmen bisher nur eine einzige Maus mit einer Spontangeschwulst gefunden wurde, so glaube ich, daß auch diese Umstände eher für die Bedeutung hereditärer Einflüsse, als für die Annahme infektiöser Schädlichkeiten sprechen, zumal bei einer voraussichtlich doch generell auf alle Tiere wirkenden parasitären Noxe die Beschränkung der Endemie auf einen einzigen Stamm von Mäusen unverständlich wäre.

Da aber auch unter diesem Gesichtspunkt noch manche Fragen, wie u. a. das auffallende Dominieren der weiblichen Mäuse, die Disposition der Brustdrüsen zur Geschwulstentwicklung etc. noch einer weiteren Erklärung bedürftig sind, so geht aus alledem hervor, daß das mysteriöse Dunkel, welches über diesen eigenartigen Geschwulstendemien bei Mäusen schwebt — und analoge Beobachtungen hat man ja auch schon bei anderen Tieren (Rindern, Schweinen, Fischen) gemacht — noch nicht gelichtet ist.

Im übrigen möchte ich nur noch kurz bemerken, daß sich die Behauptung von Bashford, daß zur Entstehung von Spontantumoren inklinierende Mäusestämme durch Kreuzung von Mäusen, bei denen der Krebs entfernt oder resorbiert wurde, künstlich gezüchtet werden können und daß diese Züchtung der einzige Modus zum Hervorbringen spontaner Mäusegeschwülste wäre, auf Grund meiner Beobachtungen und bisherigen Versuche nicht stützen läßt.

An zweiter Stelle möchte ich mit einigen Worten zur Frage der Metastasenbildung bei den sog. Mäusecarcinomen Stellung nehmen, und da wir soeben aus dem Berichte von Ehrlich und Apolant schon das Wichtigste über diesen Gegenstand vernommen haben, so gebe ich ohne weitere Details das Präparat einer ungewöhnlich hochgradigen metastatischen Geschwulstentwicklung in der Leber einer Maus herum, deren mächtige, 4,5 cm lange und 1,5 cm breite Impfgeschwulst die Rückenmuskulatur durchbrochen hatte, um mich im übrigen auf das Verhalten der Lunge bei der Metastasenbildung zu beschränken.

In dieser Beziehung wird es meiner Meinung nach genügen, darauf hinzuweisen, daß makroskopische Metastasen in den Lungen ebenso wie in anderen Organen recht selten sind, daß aber Haaland auf Grund systematischer Untersuchungen darauf hingewiesen hat, daß mikroskopische Metastasen in den Lungen häufiger angetroffen werden können, obwohl er bei der öfters vorhandenen Strukturdifferenz zwischen diesen Lungenknötchen und den Primär- resp. Impfgeschwülsten die Möglichkeit bedachte, ob nicht vielleicht ein Teil dieser Knötchen auf autochthon entstandene Lungenadenome zurückzuführen wäre.

Dieser Hinweis scheint mir insofern eine gewisse Berechtigung zu haben, als ich kürzlich in der Lunge einer mit einer rein adenomatösen Spontangeschwulst behafteten Maus ein mikroskopisches Knötchen gefunden habe, welches nach seinem ganzen Habitus wohl kaum anders als ein selbständiges und offenbar durch eine adeno-papillomatöse Wucherung der Bronchien entstandenes Geschwülstchen betrachtet werden kann, in ähnlicher Weise, wie solche kleinen Lungenadenome von Sternberg in der Meerschweinchenlunge beschrieben sind.

Sehe ich von diesem bisher vereinzelt stehenden Befunde ab, so glaube ich, daß alle anderen in der Lunge von tumortragenden Tieren vorkommenden mikroskopischen Knötchen, die sich histologisch sehr leicht von eventuellen adeno-papillomatösen Wucherungen der Bronchien unterscheiden lassen, wohl zweifelsohne als echte Metastasen aufzufassen sind, zumal sich ihr metastatischer Charakter in manchen Fällen direkt durch den Nachweis von Geschwulstpfröpfen in den Pulmonalgefäßen stützen läßt.

Solche Tumorembolien sind schon von Haaland, Borrel und Apolant in den Pulmonalverzweigungen beschrieben worden und ich würde diese Befunde nicht von neuem streifen, wenn ich nicht in der Lage wäre, Ihnen die mikroskopischen Präparate eines Falles vorzulegen, in denen man eine recht interessante Erscheinung, nämlich einen Untergang von solchen Krebsembolien in den Pulmonalgefäßen, sehen kann.

In ganz derselben Weise, wie es schon vor Jahren M. B. Schmidt beim Menschen beschrieben hat, so sehen wir, wie auch in den Pulmonalgefäßen von Mäusen mit adenocarcinomähnlichen Spontan- und Impftumoren die embolisierten Geschwulstpfröpfe in den Aesten der Lungenarterien durch Thromben gegen den Blutstrom abgeschlossen werden

können, während gleichzeitig durch den zunehmenden und gewöhnlich vom Zentrum zur Peripherie fortschreitenden Zerfall des Krebsembolus eine reaktive Entzündung der Intima hervorgerufen wird, als deren Resultat einmal eine Ueberkleidung der Thrombenmäntel mit neugebildeten Endothelien und andererseits ein Hereinwuchern von zarten Bindegewebszellen und äußerst feinen elastischen Fäserchen in die Geschwulstemboli zustande kommt. In vorgeschrittenen Stadien kann es dann in solchen der Organisation verfallenden Tumorembolien auch zur Kalkablagerung kommen, bis der ganze Prozeß schließlich mit der Bildung von polsterförmigen Verdickungen der Intima oder totalen Obliterationen der betreffenden Gefäßlumina, in deren Bindegewebsmassen man entweder noch deutlich kleine Komplexe von kranz- oder schlauchförmig gruppierten Tumorzellen oder nur noch einige unregelmäßig durcheinander gewürfelte, schlecht gefärbte und indifferente Zellen erkennen kann, sein Ende nimmt.

Alle diese Stadien, deren detaillierte histologische Skizzierung ich hier beiseite lassen möchte, da sie als bekannt erachtet werden dürfen, finden sich neben frischen lebenskräftigen und mitosenhaltigen Geschwulstzellenembolien, die sich oft noch in die kleineren Seitenäste hineinerstrecken, in derselben Lunge vor, so daß sich die ganze Kette der geschilderten Vorgänge in den aufgestellten mikroskopischen Präparaten in prägnanter Weise übersehen läßt.

Der Fall beweist, daß gleich dem bereits bekannten Vorkommen spontaner Resorptionen von Primär- und Impfgeschwülsten auch die von diesen verschleppten Tumorzellen schon innerhalb des Gefäßsystems offenbar unter Einwirkung von Antikörpern einer spontanen Rückbildung und Heilung unterliegen können, und es darf wohl angenommen werden, daß die Seltenheit von größeren Lungenmetastasen vielleicht zum Teil mit diesen Verhältnissen zusammenhängt[1]).

Dem dritten Punkt, den ich zur Sprache bringen möchte, liegt die Beobachtung von Apolant (Münch. med. Wochenschr., 1907, No. 35) zugrunde, welcher bei soliden, retikulär gebauten Carcinomen, die schon in 50—60 Generationen immer unter dem gleichen Bilde fortgezüchtet worden waren, eine plötzliche Verwandlung derselben in eine entweder gleichmäßig ausgesprochene oder nur partiell vorhandene adenomatöse Struktur gesehen hat, sobald die Geschwülste auf halb immunisierte Tiere übertragen wurden.

Diese Versuche wurden in der Weise angestellt, daß nach Impfung einer Maus mit einem virulenten Carcinom am folgenden Tage darauf und noch einmal 14 Tage später zu Immunisierungszwecken eine Injektion mit einem avirulenten Spontantumor vorgenommen wurde, und es zeigte sich alsdann, daß, während der Primärtumor in seinem histologischen Verhalten unverändert blieb, das nach seiner Exstirpation langsam heranwachsende Rezidiv ebenso wie eine eventuelle zweite Impfung mit virulentem Material mit einen deutlichen adenomatösen Bau bekam. In derselben Weise will er bei 16 mit Mäuseblut immunisierten Tieren eine entweder totale oder nur partielle Umwandlung von Carcinom in Adenom beobachtet haben, während nach der zu Immunisierungszwecken vorgenommenen Injektion artfremden Blutes (von Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen) eine Abweichung von dem Typus des bisherigen Geschwulstwachstums unterblieb.

---

1) Eine ähnliche Beobachtung ist von Gierke (Zieglers Beitr., Bd. 43) und wie ich demselben entnehme, auch von Lubarsch gemacht worden.

Bei der Deutung dieses „plötzlichen Umschlages eines malignen Carcinoms in die histologische Form eines gutartigen Adenoms" spricht sich Apolant dahin aus, daß der erste rasch wachsende Tumor deshalb histologisch unverändert bleibe, weil er durch die sich erst allmählich ausbildende Immunität noch nicht beeinflußt wird, während sich die Wirkung derselben beim lokalen Rezidiv und bei einem zweiten nachgeimpften Tumor darin äußert, daß im Wachstum derselben ein Rückschlag vom Carcinom zum Adenom zustande kommt.

Bevor ich der Beantwortung der Frage näher trete, ob diese Befunde von Apolant nicht unter Umständen in anderer Weise gedeutet werden können, erscheint es mir erforderlich, zunächst aus meinem eigenen Materiale einige Beobachtungen anzuführen, um zu zeigen, daß sich, ungeachtet dessen, daß die Impfgeschwülste ja im allgemeinen selbst bei fortgesetzten Transplantationen in konsequenter Weise den Typus des Ausgangstumors beizubehalten pflegen, doch in einigen Fällen eine Veränderung ihres Baues und zwar am häufigsten in dem Sinne vollziehen kann, daß Spontantumoren mit dem typischen Verhalten des Adenoma simplex bei ihrer Transplantation mit einem Male unter einem ausgesprochen carcinomähnlichen Bilde wachsen.

So ist es mir zweimal vorgekommen, daß Spontantumoren, die nach wiederholter Untersuchung verschiedener Stücke als reine, in einem Fall zur Cystenbildung neigende Adenome angesprochen werden mußten, schon in der 2. Generation nach einem ungewöhnlich langen, 2—$2^1/_2$ Monate betragenden Inkubationsstadium in „Carcinome" übergingen, ebenso wie es mir in einem anderen Falle vorgekommen ist, daß bei einer Maus, die in einem Intervall von 3 Monaten einer Doppelimpfung mit rein adenomatösem Geschwulstmaterial unterzogen wurde, der erste Tumor wieder adenomatös, die zweite Impfung aber ausgesprochen krebsig wuchs.

Haben wir es bei diesen Beobachtungen mit Fällen zu tun, wo Spontantumoren vom einheitlichen Bau des durchaus gutartig aussehenden Adenoma simplex schon in der ersten Impfgeneration ihren histologischen Charakter wechseln und zu Geschwülsten werden, die einen ausgesprochen krebsartigen Bau besitzen, so kommt gelegentlich auch das umgekehrte Verhalten vor; so waren die sämtlichen 3 Abkömmlinge meiner 4., das typische Bild eines soliden strang- und nesterförmigen „Carcinoms" aufweisenden Spontangeschwulst rein adenomatös gebaut, während bei zwei von diesen Mäusen abstammenden Impftumoren der 3. Generation in dem einen Falle wieder ein rein adenomatöses, im anderen aber unter völliger Umgestaltung der Struktur ein exquisit krebsähnliches Wachstum zu verzeichnen war.

Außer diesem Falle, der uns zugleich zeigt, wie trotz Zwischenschaltung einer ganzen Serie von Geschwülsten mit dem vollinhaltlichen Charakter des Adenoms doch in einer späteren Generation der krebsähnliche Bau des Ausgangstumors wiederkehren kann[1]), habe ich endlich noch eine Beobachtung zu erwähnen, wo ganz isoliert bei einem einzigen 3 Wochen alten, linsengroßen und in toto exstirpierten Knötchen

---

1) Ein gewisses Analogon bietet die Beobachtung von Gierke (l. c.) dar, welcher bei seinen hämorrhagischen Mäusecarcinomen gelegentlich einmal bei einzelnen Exemplaren oder in einer ganzen Serie ein Aussetzen des hämorrhagischen Charakters sah, während die Abkömmlinge solcher Geschwülste wieder vielfach eine typische hämorrhagische Form besaßen, und ebenso hat Bashford bei seinem transplantablen Plattenepithelkrebs konstatiert, wie die Fähigkeit zur Verhornung generationsweise verschwinden kann, um plötzlich bei einer späteren Generation wieder zu erscheinen.

aus der 4. Impfgeneration einer sonst ständig immer unter dem nämlichen carcinomähnlichen Bilde gewachsenen und bis zur 8. Generation fortgepflanzten Spontangeschwulst eine rein adenomatöse Strukturverschiebung eingetreten war.

Werfen wir nach Darlegung dieses kasuistischen Materials die Frage auf, wie wir uns diese eigenartigen Metamorphosen der histologischen Wachstumsform der Impfgeschwülste zu erklären haben, so glaube ich, daß die erste Gruppe unserer Fälle, wo es sich um den mehr oder weniger plötzlichen Uebergang von Adenomen in krebsartig wachsende Geschwülste handelt, noch am ehesten verständlich ist, obwohl man gerade hier, wo es sich um Impfexperimente handelt, verschiedene Möglichkeiten zur Erklärung der Umprägung des histologischen Geschwulsttypus zu berücksichtigen hat.

So kann man außer der einen Möglichkeit, daß die Zellen des histologisch einheitlichen adenomatösen Ausgangstumors erst nach ihrer Ueberpflanzung in dem fremden Tierkörper infolge irgend einer uns noch unbekannten Ursache zu den Elementen eines krebsartig wachsenden Tumors wurden, noch daran denken, ob solche Fälle nicht vielleicht auf Mitübertragung von bei der mikroskopischen Untersuchung der adenomatösen Primärtumoren zufällig unentdeckt gebliebenen, bereits krebsig entarteten Anteilen derselben zurückzuführen sind, und ich glaube, daß man mit dieser Möglichkeit um so eher rechnen muß, als ich einmal bei dem einen der oben angeführten Fälle nach langem Suchen noch tatsächlich den Nachweis umschriebener krebsartiger Verdichtungsherde an der Peripherie des sonst völlig einheitlichen adenomatösen Ausgangstumors führen konnte, während ich in einem anderen Falle inmitten des rein adenomatösen Tumors ein im mikroskopischen Bilde eben noch als kleinstes Pünktchen sichtbares Knötchen gefunden habe, in welchem eine ganz ausgesprochen solide, krebsige Struktur mit vermehrter Mitosenbildung gegenüber der ziemlich scharf das Knötchen begrenzenden adenomatösen Umgebung vorhanden war.

Ich glaube, daß sich aus diesen Befunden zunächst einmal die Erklärung derjenigen Fälle, wo histologisch gutartig aussehende adenomatöse Ausgangsgeschwülste bei ihrer Transplantation mit einem Mal teilweise krebsig wachsen, ohne weiteres ergibt; es hängt lediglich davon ab, ob in den adenomatösen Primärtumoren irgendwelche versteckte, selbst mikroskopisch kleine Inseln von krebsartigem Gewebe vorhanden sind, und wenn man nun solche Stellen neben den umgebenden Adenompartien überträgt, so kann es kommen, daß selbst innerhalb ein und derselben Serie die einzelnen Impfgeschwülste teils adenomatös, teils krebsig wachsen.

Haben wir hiermit zunächst eine Ursache kennen gelernt, wie ein histologischer Umschlag von adenomatösen Ausgangstumoren in krebsartig wachsende Geschwülste zum Teil wohl sicherlich durch Uebertragung histologisch und biologisch ungleichwertigen Geschwulstmaterials zustande kommen kann, so würde auch der Annahme nichts im Wege stehen, daß auch jene oben zitierte Beobachtung, wo ein ausgesprochen solider strang- und nesterförmig gebauter carcinomatöser Tumor in sämtlichen Abkömmlingen der 1. Generation in rein adenomatöse Geschwülste überging, um dann bei weiterer Transplantation teils krebsig, teils adenomatös zu wachsen, vielleicht in ähnlicher, aber umgekehrter Weise zu erklären ist, obwohl ich mich andererseits auch des Eindrucks nicht erwehren kann, als ob Verschiedenheiten in der histologischen Wachstumsform der Impf-

geschwülste überhaupt weit häufiger als nach der bisherigen Annahme angetroffen werden.

So ist es mir doch schon mehrfach, auch außer den obigen Beispielen, vorgekommen, daß die einzelnen Geschwülste selbst derselben Serie trotz gleicher Abstammung bezüglich ihres histologischen Baues, und zwar zuweilen in nicht ganz unbedeutenden Punkten voneinander differierten, ebenso wie ich schon gelegentlich der vorigen Sitzung unserer Gesellschaft in Dresden bei der Demonstration eines in die Bauchhöhle perforierten mächtigen Tumors auf das differente histologische Verhalten der in Leber, Milz und Lungen vorhandenen Metastasen hingewiesen und hervorgehoben habe, daß sich speziell in den Leberknoten außerordentlich zierliche und stark aufgelockerte zweireihige Zellkolonnen fanden, die in sehr eklatanter Weise gegenüber den breiten soliden retikulären Zellbändern des Ausgangstumors kontrastierten.

Haben wir es hier mit einer Beobachtung zu tun, die uns besonders deutlich zeigt, wie zunächst örtliche Wachstumsbedingungen auf die histologische Konfiguration der Geschwülste einen Einfluß haben können, so mag es sein, daß in anderen Fällen, wie Apolant meint, auch Aenderungen des Wachstumstempos für den Differenzierungsgrad der Tumorzellen eine Rolle spielen, obwohl auch bezüglich dieses Punktes noch Genaueres durch weitere Untersuchungen festzustellen wäre.

Merkwürdig ist ja allerdings, wenn speziell „Rückschläge von Mäusecarcinom in den histologischen Typus des Adenoms“ erst in späteren Impfgenerationen, wie sporadisch in der 4. Impfserie eines meiner Fälle und bei Apolant erst bei einem schon in 50—60 Generationen immer unter demselben Bilde gewachsenen soliden Carcinom zustande kommen, aber ich glaube nicht, daß zu einem derartigen Umschlag direkt ein besonderer partieller Immunitätszustand der Mäuse nötig ist, denn einmal kommen solche Vorgänge, wie ich gezeigt habe, auch spontan bei nicht speziell nach der Apolantschen Methode vorbehandelten Tieren vor und andererseits weist ja Apolant selbst darauf hin, daß auch in den schon mit „höherer Generationszahl“ verpflanzten soliden retikulären Impftumoren trotz der vorwiegend großen und miteinander anastomosierenden Zellbalken immer noch „gelegentlich hier und da Andeutungen einer acinösen Zellanordnung“ vorhanden sind.

Dazu kommt, daß sich die Apolantsche Beobachtung von „plötzlichem Umschlag eines malignen Carcinoms in die histologische Form eines gutartigen Adenoms“ bei den mit Mäuseblut immunisierten Tieren auf eine viel zu geringe Zahl erstreckt[1]), um den Schluß gerechtfertigt erscheinen zu lassen, daß hier tatsächlich ein Kausalitätsverhältnis zwischen dem Immunitätszustand der Tiere und der Aenderung ihres histologischen Geschwulstcharakters bestanden hat, und vor allem scheint es mir doch nötig, darauf hinzuweisen, daß ebenso wie in der menschlichen Onkologie, so auch bei den Mäusegeschwülsten der Malignitätsgrad einer Geschwulst nicht an ihrer histologischen Struktur bemessen und um so weniger von einem plötzlichen Umschlag eines bösartigen Tumors in einen gutartigen gesprochen werden darf, als wir einmal noch nicht wissen, ob mit dieser Strukturveränderung auch eine biologische Abartung der Zelle verbunden

---

1) So fand Apolant unter 16 Tumoren der mit Mäuseblut immunisierten Tiere nur in 4 Fällen einen ausgesprochenen Rückschlag zum acinösen Bau, der sich 2mal auf das ganze untersuchte Stück erstreckte, während er in den beiden anderen Fällen nur partiell vorhanden war.

ist und andererseits auch rein adenomatöse Tumoren recht bösartig wachsen können.

So glaube ich denn, daß es noch weiterer und umfangreicherer Untersuchungen bedarf, um festzustellen, inwieweit der histologische Aufbau der Geschwülste durch gewisse biologische Veränderungen im Organismus der geimpften Tiere beeinflußt wird; mir genügt es vor der Hand, gezeigt zu haben, daß Variationen in der Struktur der Impfgeschwülste bei wiederholten Transplantationen nicht gerade zu den Seltenheiten zählen und daß man sie deshalb bei der Beurteilung therapeutischer Effekte zu berücksichtigen hat.

VIII.

Herr Gotthold Herxheimer-Wiesbaden:

Ueber das Carcinoma sarcomatodes und einen einschlägigen Fall des Oesophagus.

Meine Herren! Das echte Carcinoma sarcomatodes, d. h. ein Tumor, welcher aus einer lokalen Vermischung beider Geschwulstkomponenten derart, daß das eigentliche Stroma eines Carcinoms selbst sarkomatös ist, besteht, gehört zu den seltensten Tumoren. Da diese Geschwulstform bekanntlich in letzter Zeit durch ihr Auftreten bei den experimentellen Tierversuchen, über welche heute in extenso hier berichtet wurde, besonderes Interesse erlangt hat, und ich vor kurzem Gelegenheit hatte, an einem besonders seltenen Fundort, nämlich im Oesophagus, einen derartigen Tumor zu sezieren, so möchte ich hier kurz diesen Fall unter Vorlegung von Mikrophotographien, besprechen.

Es handelt sich um einen 67-jährigen Mann. Derselbe war im Juni 1907 in der inneren Station unseres Krankenhauses behandelt worden, ohne daß für die von ihm geklagten Schmerzen auf der rechten Brustseite objektiv ein sicherer Befund zu erheben war. Als er im September wiederum ins Krankenhaus kam, wurde nunmehr festgestellt, daß der Oesophagus 31 cm hinter der Zahnreihe unpassierbar war. Der Patient wurde auf die chirurgische Klinik verlegt, wo eine Gastrostomie ausgeführt wurde. Am 27. November starb der Patient.

Ein kleines Stückchen Gewebe, welches beim Sondieren kurz nach der Aufnahme des Patienten an der Sonde hängen geblieben war, wurde mir zur Untersuchung übergeben. Dieses Gewebe zeigte ein überaus gleichmäßiges Bild, nämlich lauter Zellen mit reichlichem Protoplasma und großen, hellen, mehr oder weniger runden bis ovalen Kernen, dazwischen lagen vereinzelt typische Spindelzellen. Bindegewebe war nur sehr spärlich vorhanden. Es konnte zunächst festgestellt werden, daß es sich hier um einen malignen Tumor handelte, da etwa von einem flachgetroffenen oberflächlichen Epithel nicht die Rede sein konnte. Schwerer zu beurteilen war die Frage, ob Carcinom oder Sarkom vorlag. Das Stückchen war nur sehr klein, stark erweicht und vereitert. Wir sprachen dasselbe zunächst, obwohl sich keinerlei

Zeichen von Verhornung fanden, mit großer Wahrscheinlichkeit als ein Carcinom an. Bemerkt sei noch, daß sich Mitosen in sehr großer Zahl vorfanden.

Bei der Sektion fand sich außer Veränderungen, welche hier belanglos sind, im Oesophagus ein Tumor, welcher 15 cm unterhalb des Ringknorpels begann und bis zur Cardia herabreichte, also etwa die Länge von 11 cm besaß. Er nahm die ganze Peripherie des Oesophagus ein. In Form schwammiger Massen stellt er eine außerordentlich verdickte Wand des Oesophagus dar. Er ist nach außen durch Bindegewebe oder Muskulatur noch von der anscheinend hier unveränderten Wand des Oesophagus abgrenzbar. Diese Massen von grauweißer Farbe verengten die Speiseröhre, so daß die Schere nur gerade noch durchführbar war. Dazu ist der Tumor sehr weich, zerfällt und bröckelt sehr leicht ab. Es wurde, da der Tumor eine besondere Struktur keineswegs aufwies, die Diagnose auch bei der Sektion und in Uebereinstimmung mit dem untersuchten Stückchen auf Carcinom des Oesophagus gestellt.

Um so erstaunter war ich, als sich bei der ersten mikroskopischen Untersuchung schon herausstellte, daß es sich nicht um ein Carcinom, sondern um ein typisches Sarkom handelte und noch mehr, als bei genauer Untersuchung des Tumors sich ferner Stellen fanden, wo mitten im Sarkomgewebe typisches Cancroid gelegen war.

Daß zunächst der Gesamttumor ein Oesophagussarkom darstellt, ist zweifellos. Zum Teil finden sich Zellen von ausgesprochener Spindelgestalt zugweise angeordnet, dazwischen andere, teils mehr rund, teils unregelmäßig gestaltet. Sie sind groß, haben viel Protoplasma und einen hellen Kern. Es finden sich auch Zellen, teils von Spindel-, teils von runder oder unregelmäßiger Gestalt, welche überaus groß sind und teils einen, teils mehrere besonders große und dunkel gefärbte Kerne aufweisen. Alle diese Zellen liegen unregelmäßig in einem meist spärlichen Bindegewebe, von den einzelnen Fibrillen desselben getrennt. An manchen Stellen finden sich fast nur jene Zellen; hier ist Bindegewebe kaum wahrzunehmen, so daß die Zellen dicht aneinander zu liegen scheinen. Dieses ganze Sarkomgewebe weist überall außerordentlich zahlreiche Mitosen auf. Was den Sitz des Tumors betrifft, so entspricht er zum größten Teil der Submucosa, doch ragt derselbe vielfach auch weit in die Muskulatur der Speiseröhre hinein, an manchen Stellen dieselbe durch- und ersetzend. Oberhalb des Tumors ist das Epithel meist verloren gegangen, und die oberflächliche Schicht des Tumors weist einen breiten Streifen von Nekrose auf. An anderen Stellen aber ist das geschichtete Plattenepithel noch vorhanden und durch einen schmalen Streifen derben Bindegewebes von dem Sarkom getrennt. Inmitten dieses gemischt-, aber vorzugsweise spindelzelligen Sarkoms finden sich nun an einer Reihe von Stellen, welche offenbar zusammenhängen, Plattenepithelmassen mit deutlichen Intercellularbrücken und typischer zentraler Verhornung, also echtes Cancroid. Diese Epithelinseln werden teils voneinander durch derbes Bindegewebe abgegrenzt, zum größten Teil aber wird das Stroma durch das nächstliegende Sarkom selbst dargestellt, welches letztere Gewebe sodann unmittelbar in diejenigen Stellen übergeht, wo nur Sarkom, kein Carcinom vorliegt. Mitosen weist das Carcinom keine auf. Irgend eine Grenze der beiden Tumorarten läßt sich nicht feststellen, vielmehr liegen dieselben innig vermengt, und teilweise wenigstens bildet das Sarkom ein die Epithelinseln allseitig um-

gebendes Stroma, so daß eine einheitliche, beide Tumorarten umfassende Geschwulst, also ein echtes Carcinoma sarcomatodes, auch als Sarco-carcinoma bezeichnet, vorliegt. Auch nachdem dies bekannt war, ließen sich makroskopisch an dem Tumor nicht etwa Stellen, welche sich von dem Rest desselben unterschieden und welche den Carcinombestandteilen entsprächen, feststellen, vielmehr erschien der Tumor durchaus einheitlich.

Bei genauester Vergleichung der Schnitte von dem durch die Sektion gewonnenen Tumor mit denen durch das seinerzeit an der Sonde hängengebliebene Stückchen habe ich die Ueberzeugung gewonnen, daß es sich bei dem letzteren ebenfalls nicht um Carcinom, sondern um Sarkom handelte. Diese Schnitte gleichen nämlich den Stellen des Sarkoms, wo die Zellen überaus dicht, das Stroma ganz spärlich war, am meisten. Der fast völlige Mangel an Stroma und der hierdurch bedingte anscheinend epitheliale Verband der großen Zellen hatte ein Carcinom vorgetäuscht.

Nachdem nunmehr die Diagnose Carcinoma sarcomatodes des Oesophagus festgestellt war, sah ich mich in der Literatur sowohl nach Fällen von Sarkom wie dieser besonderen Tumorart der Speiseröhre um. Schon ersteres ist hier überaus selten, und ich konnte aus der Literatur nur 13 Fälle von primärem Oesophagussarkom sammeln. Ein weiterer Fall steht auf dem Programm unserer gegenwärtigen Tagung. Man kann hier 2 Formen unterscheiden, das gewöhnliche diffuse Sarkom, wie in unserem Fall, und das Sarkom in Form typischer Polypen, wie es in 5 Fällen aufgefunden wurde. Nach den meisten Autoren läßt sich die diffuse Form makroskopisch in nichts von einem Carcinom unterscheiden.

Was nun das Carcinoma sarcomatodes angeht, so ist es nicht nur hier im Oesophagus, sondern überhaupt als Geschwulstform überaus selten. Ich werde die gesamte einschlägige Literatur an anderer Stelle genauer zusammenstellen und möchte hier nur kurz erwähnen, daß das Carcinoma sarcomatodes sensu strictiori fast nur durch v. Hansemann und dessen Schüler genauere Beachtung gefunden und daß sein Schüler Lippmann in seiner Dissertation schon die Literatur gesichtet hat. Selbst wenn ich liberaler wie er, was mit irgend welcher größerer Wahrscheinlichkeit dem echten Carcinoma sarcomatodes zuzurechnen ist, zusammenrechne, so komme ich doch nur auf eine Gesamtzahl von etwa 20 Fällen. Die meisten derselben sind noch an den weiblichen Genitalien beobachtet worden und zwar zunächst im Ovarium, wo v. Hansemann allein von 3 Fällen berichtet, sodann im Uterus. Im Oesophagus ist nur ein Fall bekannt und zwar ein ebenfalls von v. Hansemann mitgeteilter. In einem großen Teil der Fälle, welche als echte Vermischung zwischen Carcinom und Sarkom aufgefaßt wurden, handelte es sich nicht um eine solche, sondern um ein räumliches Nebeneinander und eventuell Ineinanderübergreifen zweier getrennter Tumoren.

Etwas häufiger dürfte das echte Carcinoma sarcomatodes bei Tieren sein, wie auch v. Hansemann in einer Diskussionsbemerkung auf einer früheren Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft bemerkte. Von besonderem Interesse sind jene bei Tieren experimentell erzeugten, heute hier vorgetragenen Fälle von Carcinoma sarcomatodes. Die Bilder meines Oesophagustumors stimmen mit diesen völlig überein.

Die Ergebnisse der Experimente können wir nun sehr wohl auf die menschlichen Tumoren anwenden.

Zunächst steht hier die zeitliche Entstehung der beiden Geschwulstkomponenten in Frage. Sind beide, vergleichbar den komplizierten Mischtumoren, gleichzeitig angelegt, oder kommt im Sinne eines schon bestehenden Sarkoms durch atypische Wucherung der Epithelien ein Carcinom zustande, oder entwickelt sich in einem schon bestehenden Carcinom ein Sarkom? Es sind alle drei Erklärungsmöglichkeiten angewandt worden; dabei wird zumeist die stärkere Beteiligung der einen Geschwulstkomponente in den Vordergrund gestellt. Hier zeigen nun schon die Tierexperimente, daß auf das Ueberwiegen dieser oder jener Gewebsart gar kein Gewicht zu legen ist, denn dies hängt nur von dem zufälligen Stadium des Tumors zur Zeit des Todes ab. Unter den oben gegebenen Entstehungsmöglichkeiten ist zunächst nach der Analogie der Tiertumoren die letzte als die wahrscheinlichste anzunehmen. Hier konnte man in der Tat verfolgen, wie in einem Carcinom erst sekundär ein Sarkom auftrat und in dem einzigen Fall vom Menschen, in welchem in verschiedenen Phasen untersucht werden konnte bei dem bekannten, die Thyreoidea betreffenden Fall von Schmorl, lag auch zunächst ein Carcinom, sodann ein Carcinoma sarcomatodes und endlich ein Reinsarkom vor. Die Möglichkeit dieser Reihenfolge also ist sichergestellt. Und auch in meinem Fall spricht manches hierfür. So das Ueberwiegen der Mitosen im Sarkom, wie es auch bei den Tierexperimenten von Bashford, Murray und Haaland festgestellt wurde, ferner eine Auflösung von kleinen Carcinominseln am Rande, wie sie Herr Apolant heute bei den Tierexperimenten ganz ähnlich besprochen hat, welche ich aber nur als einen Untergang von Carcinomzellen dem andrängenden Sarkom gegenüber auffassen möchte und einige andere Punkte; ich möchte somit für meinen Fall und für die allermeisten der Literatur angehörenden annehmen, daß es sich um ein primäres Carcinom handelt, dessen Stroma sekundär sarkomatös entartete. Gegen die andere vorhin a priori angenommene Möglichkeit, daß nämlich zunächst ein Sarkom vorgelegen und sich hierin durch atypische Wucherung ein Carcinom entwickelt habe, spricht, daß das Sarkom in der Regel sehr schnell die Oberhand im Kampf mit der anderen Tumorart, nämlich dem Carcinom, gewinnt. Selbst wenn die Veränderung des Bindegewebes im Sinne Ribberts allgemein betrachtet den Boden für das Carcinom ebnete, könnte ein solches in dem vorliegenden Fall wahrscheinlich doch nicht aufkommen, da es im Kampf ums Dasein mit dem Sarkom meist erdrückt wird, wie uns ebenfalls die berichtete experimentelle Forschung belehrt. Während ich also somit für meinen und für die meisten Fälle annehme, daß es sich um ein primäres Carcinom mit sekundärer Sarkomentwicklung handelt, läßt sich aber auch keineswegs ausschließen, daß nicht in einem anderen Teil der Fälle von vornherein in der Anlage eine Vermengung der beiden Tumorbestandteile vorgelegen hat. In diese beiden Formen teilt neuerdings auch Lippmann das Carcinoma sarcomatodes ein.

Hat uns so die experimentelle Onkologie für die zeitliche Entstehungsfolge der einzelnen Komponenten des Carcinoma sarcomatodes Hinweise geliefert, so können wir sie auch, wenn auch weniger sicher bei Betrachtung der Genese des Tumors überhaupt zu Hilfe rufen, wenngleich wir uns hier auf durchaus hypothetischem Boden bewegen. Im

Gegensatz zu der Erklärung, das Sarkom sei auf direkte Reizwirkung des Carcinoms zurückzuführen, halte ich auch die Notwendigkeit biologischer Veränderungen, wie sie die Uebertragungen bedingen können und wie sie beim Menschen wohl einer sogenannten angeborenen „Disposition" entsprechen, für wohl möglich — ein Standpunkt, den ich persönlich vertrete — doch will ich hier darauf keineswegs eingehen, sondern nur darauf hinweisen, daß dann — ein weiterer Vorteil — jene beiden Gruppen des Carcinoma sarcomatodes in letzter Instanz doch einheitlich aufzufassen sind, weil dann die beiden Geschwulstkomponenten in beiden Fällen doch präformiert sind und nur das zeitliche Auftreten die Unterschiede bedingt.

Das Carcinoma sarcomatodes wäre aber auch in dieser Auffassung, wie mir v. Hansemann und sein Schüler Lippmann mit Recht zu betonen scheinen, von den echten Mischgeschwülsten zu trennen, ebenso wie etwa fibroepitheliale Tumoren gutartiger Natur, welche ja auch meist als entwicklungsgeschichtlich angelegt aufgefaßt werden, noch lange keine Mischgeschwulst darstellen.

Wenn auch das Carcinoma sarcomatodes am besten als geschlossene Geschwulstform aufgefaßt wird, so ist doch eine scharfe Trennung gegen benachbarte Formen schwer möglich. So mag z. B. mancher Fall von echtem Carcinoma sarcomatodes, in dem das Carcinom mehr nach der einen, das Sarkom mehr nach der anderen Richtung sich entwickelt, zum Schluß als ein scheinbares Nebeneinander zweier getrennter Tumoren, welche sich nur in der Mittellinie berühren, imponieren.

Aber auch die Heranziehung der Fälle, in denen wirklich getrennt Carcinom und Sarkom nebeneinander sich in einem Organ entwickeln, zum Vergleich ist lehrreich, denn gerade bei solchen multiplen und verschieden gebauten Tumoren an benachbarten Stellen desselben Organes ist ja die Auffassung einer entwicklungsgeschichtlichen Anlage eine sehr verbreitete, wie überhaupt bei dem Auffinden multipler Tumoren in demselben Organismus.

Ich habe im vorigen das Carcinoma sarcomatodes im allgemeinen, seine Beziehungen zu den Tierexperimenten und die Schlüsse, die wir aus diesen ziehen dürfen, sowie einen neuen Fall dieser sehr seltenen Geschwulstart kurz darstellen wollen und möchte nur noch hinzufügen, daß die Tierexperimente auch den Gedanken nahelegen, es möchte die Entstehung des Sarkoms im Carcinom oder überhaupt die Kombination beider auch beim Menschen häufiger sein, solche Fälle aber eben sehr selten in diesem Stadium, meist in dem des Reinsarkoms zur Beobachtung gelangen.

IX.

Herr H. Albrecht-Wien:

Ueber Chorionepitheliome und verwandte Geschwülste.

Ich erlaube mir, Ihnen über histologische Untersuchungsresultate an Hoden- und Schilddrüsentumoren, sowie einer größeren Reihe von Chorionepitheliomen zu berichten; dazu möchte ich in Kürze Beobachtungen über Decidua- und Syncytiumbildung bei jungen menschlichen Eiern anknüpfen. Ich schicke voraus, daß ich auf starken Widerspruch gefaßt bin, weil meine Beobachtungen der herrschenden Lehre vielfach widersprechen und betone, daß ein großer Teil von dem, was ich vorbringen werde, bereits in irgendeiner Form oder Beziehung behauptet wurde, doch kann ich nicht alles — schon der Kürze halber — mit Literaturangaben belegen, was ich der ausführlichen Publikation vorbehalte.

Was nun zunächst die Hodentumoren, mit denen ich mich beschäftigen will, betrifft, so wird ihre Genese entweder so gedeutet, daß man sie direkt den Chorionepitheliomen an die Seite stellt und ihren Ausgangspunkt von irgendwelchen Eihautresten oder deren Derivaten insbesondere in Teratomen annimmt, oder daß man sie als angioblastische oder endoperitheliale Sarkome bezeichnet. Während die erste Auffassung (Wlassow, Schlagenhaufer) beide Arten der die Tumoren im wesentlichen aufbauenden Zellelemente (Langhans-Zellen und Syncytien) als epitheliale nimmt, werden dieselben von den Vertretern der zweiten als bindegewebige, sarkomatöse Gewebe gedeutet (Sternberg, Mönckeberg).

Ich hebe zunächst aus einer großen Reihe von primären Hodentumoren (teratomatöser und nicht teratomatöser Abstammung) 2 Fälle eigener Untersuchung in gedrängtester Kürze hervor.

Der erste stellt einen durch Operation entfernten Hodentumor vor und zeigt, wenn ich mich zunächst nur auf die histologische Beschreibung beschränke, einen teratomatösen Bau. Verschiedene Schnitte zeigen alle möglichen Drüsenformationen mit vielen Becherzellen, Cysten mit Cylinderepithel, Perlen von Plattenepithel, Knorpel, Schleimgewebe und glatte Muskulatur. Zweifellos aus gewissen Drüsen, auf deren Natur ich hier nicht näher eingehen will, hervorgehend, findet sich ein maligner Tumor carcinomatöser Form, d. h. er besteht aus Komplexen rundlicher oder polygonaler heller Zellen mit hellen Kernen, die ganz dem Typus der Langhans-Zellen entsprechen und reichliche Mitosen zeigen. Das Stroma der Geschwulst zeigt ein eigentümliches Verhalten, welches, wie ich gleich bemerken will, mehr oder weniger bei den meisten malignen Hodentumoren zu sehen ist. Von den gröberen und breiteren, alveolenbildenden Bindegewebssepten wachsen sehr zarte, oft nur aus einer einzigen Zellage bestehende Bindegewebszüge in die Zellkomplexe hinein, ein sehr feines Netzwerk bildend. Diese Bindegewebszellen zeigen nun allenthalben ein Anschwellen und Dunklerwerden ihrer Kerne und des Protoplasmas, nehmen auch

rundliche oder polygonale, dunkler gefärbte Formen an und sind dann oft schwer von den Carcinomzellen zu unterscheiden. Nun sieht man gerade dort, wo der Tumor hämorrhagisch ist, was reichlich der Fall ist, teils ein Konfluieren dieser Zellen zu Syncytien, teils eine direkte Umwandlung der kleinen Bindegewebszellen, insbesondere der Gefäße, zu solchen, indem die Kerne unregelmäßig groß, zackig und tief gefärbt werden und das Protoplasma alle erdenkbaren Formen der Syncytien bildet [1]). Die bindegewebige Abstammung dieser Syncytien kann nicht bezweifelt werden, und es muß ausdrücklich betont werden, daß diese Syncytiumbildung nur ganz auf den äußersten bindegewebigen Saum an der Peripherie der vordringenden Krebsmassen beschränkt ist und daß dieselben daneben auch innerhalb der Komplexe von Krebszellen stattfindet, entsprechend dem früher erwähnten Einwachsen von Stromazellzügen zwischen die Epithelien. Weiter abseits gelegene Bindesubstanzbezirke sind entweder ganz frei oder zeigen nur den ersten Beginn dieser Veränderung. Es muß dies gleich hier bemerkt werden, weil wir auch bei anderen ähnlichen Geschwülsten ganz dasselbe sehen werden.

Zusammengefaßt muß man von der Histogenese dieses Tumors aussagen, daß es sich im wesentlichen um einen epithelialen, carcinomatösen Tumor handelt, dessen Stroma histologisch sarkomatös und Syncytienbildend erscheint. Das geht durch Umbildung von Gefäßwandelementen, einschließlich der Endothelien, so weit, daß Gefäße eröffnet werden, indem sich ihre Wandelemente zu Syncytien oder ähnlichen Formen umwandeln, wodurch der hämorrhagische Charakter dieser Geschwülste erklärt ist. Ich reihe also diesen chorionepitheliomähnlichen Tumor des Hodens unbedingt den Sarko-Carcinomen im Sinne v. Hansemanns ein.

Der zweite hier besonders anzuführende Fall betraf einen 40-jährigen Arbeiter, bei dem etwa vor 2 Jahren eine Hodengeschwulst entfernt worden war. Die Obduktion ergab hämorrhagische Lymphdrüsenmetastasen bis Hühnereigröße von den inguinalen und iliacalen bis zu den cervikalen Lymphdrüsen sich erstreckend, und außerdem zahllose, bis apfelgroße Leber- und einzelne Peritonealmetastasen vom typischen hämorrhagischen Aussehen der bekannten Chorionepitheliommetastasen. Der primäre Tumor konnte leider nicht untersucht werden. Es ist daher nicht zu entscheiden, ob ein Teratom vorlag oder nicht, was mir auch nicht mehr sehr wesentlich erscheint. Histologisch hat der Tumor das typische Aussehen eines großzelligen Sarkoms oder Carcinoms des Hodens mit alveolärem Bau. Meine histologischen Erfahrungen überhaupt und speziell bei Hodentumoren haben mich längst zur Annahme geführt, den malignen, großzelligen und alveolären Hodentumoren dieser Art eine epitheliale Abstammung zuzuerkennen. Auch die jüngsten Arbeiten der Marchandschen Schule sind zu demselben Resultate gelangt.

Die Zellen dieses Tumors haben vielfach große Aehnlichkeit mit Chorionepithelien. Außer diesen ganz lichten Zellformen kommen auch solche vor, die rundlich oder polygonal sind, ein geringeres und dunkleres Protoplasma und einen dunkleren, gewöhnlich etwas zackigeren Kern

1) Im folgenden werde ich mich nur des Ausdruckes Syncytium bedienen, d. h. nicht zwischen Syncytien und Symplasmen im Bonnetschen Sinne unterscheiden, da sich gerade in Geschwülsten der regressive oder progressive Charakter der einzelnen Bildungen nicht mit Sicherheit feststellen läßt und ich, wie aus dem folgenden hervorgeht, der Meinung bin, daß allen diesen Bildungen ein mehr oder weniger progressiver Charakter zuzuerkennen ist.

besitzen. Es läßt sich nun der Nachweis führen, daß diese Zellen vom Stroma des Tumors abstammen.

Letzteres besitzt auch hier teils gröbere Alveolarsepten, teils wachsen von diesen sehr zarte Netzwerke von Bindegewebszellen in die Zellkomplexe des Tumors ein und man kann sehen, daß sich namentlich an der Peripherie der Alveolen, die mehr rundlichen, dunkleren Zellformregionen bilden. Entweder aus diesen oder direkt aus Bindegewebszellen des Stromas entwickeln sich nun unter spindeliger Vergrößerung und Anschwellung des sehr dunklen Kernes Syncytien, die sowohl innerhalb der gröberen Alveolensepten als auch ihnen zur Seite angeschmiegt oder innerhalb der Alveolen im Anschluß an das feine Bindegewebsnetz und aus demselben hervorgegangen, liegen. Es muß zugegeben werden, daß nicht überall die Unterscheidung zwischen den carcinomatösen Tumorzellen und den kleineren, mehr dunkel gefärbten Zellformen leicht ist, so daß man dann denken könnte, daß die Syncytien sich doch aus ersteren bilden. Hier entscheidet jedoch meiner Ansicht nach die direkte Beobachtung der Bildung von Syncytien aus den Bindegewebszellen und das Fehlen von Mitosen in den dunkleren Zellformen, während sich solche in den hellen reichlich finden. Die Syncytien zeigen später enorme Vakuolisierung und Bilder, die der primären Kapillarbildung entsprechen, wie sie auch von anderen in solchen Hodengeschwülsten bereits beschrieben sind. Auch hier fällt die offenbar mit dem rapiden Wachstum zusammenhängende, förmlich überstürzte Veränderung an den Elementen des Stromas auf. Auch die Leber- und Peritonealmetastasen ergaben einen ganz analogen Befund. Insbesondere zeigen noch ganz kleine Lebermetastasen bereits ganz dieselbe Stromaentwicklung wie andere. Das dem Tumor unmittelbar angrenzende Lebergewebe grenzt sich scharf von dem Neoplasma ab, nur wo die Glissonsche Kapsel liegt, sieht man das Einstrahlen der Verzweigungen derselben in die Geschwulst. Mit stärkerer Vergrößerung jedoch sieht man ferner auch, wie die Endothelzellen der Leberkapillaren als feines Retikulum in die Geschwulstmasse einwachsen, die vordringenden Epithelzellen umspinnend. Im übrigen ist die Morphologie sämtlicher Geschwulstzellen dieselbe, wie schon früher angegeben.

Zusammengefast ergibt sich also eine wesentliche Uebereinstimmung der beiden kurz beschriebenen Tumoren insofern, als beide epithelialer Abkunft, also Carcinome sind und eine ganz eigentümliche Verteilung und Reaktion des Stromas zeigen, deren sinnfälligstes Produkt die Syncytienbildung ist.

Ich habe nun zum Studium des Verhaltens des Stromas zum Parenchym eine größere Reihe anderer Hodengeschwülste maligner Natur untersucht, welche alle einen ähnlichen großzelligen Typus zeigen. Sie gehen zum Teil von Hoden mit Teratomen aus, zum Teil läßt sich dies nicht erweisen. An allen sieht man aber im scharfen Gegensatz zu dem mehr oder weniger Langhans-Zellen ähnlichen Parenchym ein dasselbe teils alveolär umgebendes, teils in Form feiner Netze durchziehendes Stroma aus schlanken Bindegewebszellen mit dunkel gefärbten Kernen bestehend. Auch Syncytienbildung kommt in allen diesen Geschwülsten ab und zu vor, indem es zweifellos in den Stromazellen entweder zu überstürzter, direkter Kernteilung mit starker Anschwellung des Protoplasmas oder zur Verschmelzung mehrerer solcher Zellen kommt.

Wie also schon gesagt, bei allen diesen Geschwülsten, die ich im Prinzip histogenetisch auf eine Stufe stellen möchte, findet sich immer

dieselbe Beziehung zwischen Epithel und Stroma. Nicht unerwähnt möchte ich im besonderen einen mir zur Verfügung stehenden Fall von Carcinombildung in einem kryptogenetischen Hoden anführen, bei dem erstens die Carcinomentwicklung aus den Hodenkanälchen ziemlich klar zutage tritt, und bei dem man zweitens bei genauem Zusehen mit starker Vergrößerung findet, wie allenthalben die Bindesubstanzelemente schon frühzeitig sich mit den carcinomatösen Elementen vermengen, und evident sarkomatöse Spindelzellform annehmen. Auch in einem weiteren Falle läßt sich ähnliches bemerken. Hier handelt es sich wieder um Teratom mit Knorpel und allen möglichen Drüsenbildungen. Hier besteht das Stroma vielfach aus klein spindelzelligem Keimgewebe, dessen Zellen und Kerne vielfach solche Formen annehmen, daß an der sarkomatösen Entartung derselben, wenigstens histologisch, nicht zu zweifeln ist. In vielen Drüsen, die bereits unregelmäßig atypische Form zeigen, wuchert nun in Komplexen das Epithel und wird ganz Langhans-Zellen ähnlich. So entstehen solide Zapfen, deren peripherste Zelllagen von merkwürdigen, differenten Zellen gebildet sind. Untersucht man sie mit stärkerer Vergrößerung, so findet man, daß sie aus ovalären spindeligen oder polygonalen, ziemlich dunklen, protoplasmareichen Zellen mit großem, ganz unregelmäßigem und dunklem Kerne ohne Mitosen bestehen. Vergleicht man dann das unmittelbar nach außen kommende Stroma, so besteht dasselbe aus ganz denselben Zellen. Es ist richtig, daß an der Peripherie dieser carcinomatösen Drüsenschläuche oder Zellkomplexen auch zylindrische Epithelzellen, namentlich wenn ihre Kerne mitotisch sind, ähnlich aussehen. Doch ist im allgemeinen ein Irrtum dadurch auszuschließen, daß Uebergangsbilder zu Bindegewebszellen sicher zu finden sind. Ich glaube also, daß die meisten solcher Hodentumoren, die ich histogenetisch nicht unterscheiden möchte, ob sie teratomatös oder nicht sind, ob man sie als großzellige Carcinome oder Sarkome bezeichnen mag, sich zum mindesten sehr häufig durch eine besondere Reaktion der Bindesubstanz und durch eine eigentümliche Vermengung von Tumorparenchym und Stroma auszeichnen. Manchmal ist diese Reaktion nur gering, dann sieht man reichlichere, im allgemeinen dunklere Bindegewebs- und Spindelzellen den Tumor netzartig durchziehen, oder es ist das Stroma bereits ausgesprochen sarkomatös umgewandelt und mengt sich mit den epithelialen Anteilen, oder es sind Syncytien gebildet, wie in meinem an zweiter Stelle erwähnten Fall, oder schließlich es entsteht das bekannte, bis in das kleinste Detail dem Chorionepitheliom gleichende Bild. Daraus geht hervor, daß ich das Chorionepitheliom des Hodens als eine sarkocarcinomatöse Geschwulst auffassen muß, bei welchem die sarkomatöse Komponente die bekannten Syncytienbilder liefert.

Dank der Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen Sternberg war ich in der angenehmen Lage, meine Befunde mit den Präparaten seines Falles, den er vor Jahren (1904) in dieser Gesellschaft demonstrierte und als endoperitheliales Sarkom bezeichnete, zu vergleichen. Ich kann selbstverständlich seine Befunde nur bestätigen, muß aber die außerordentlich große Aehnlichkeit seines Falles mit meinem Ihnen zuerst vorgeführten betonen. Ich muß auch Sternbergs Fall als Carcinom bezeichnen, das wahrscheinlich von den Hodenkanälchen (Rete?) ausgeht und Zellkomplexe bildet, die ich als epitheliale deuten muß, und die den Langhans-Zellen außerordentlich ähnlich sind. Ein Uebergang dieser in Syncytien scheint mir zu fehlen, wohl aber finde ich, wie es auch

Sternberg betont, Entstehung derselben aus Bindesubstanzen, einschließlich der Blutgefäßendothelien und das angioblastische Verhalten dieser sonderbaren Zellen. Ich weiche also von der Auffassung Sternbergs insofern ab, als ich einen histogenetischen Zusammenhang der der Langhanszellähnlichen Formen mit den Syncytien nicht finden kann, beide als vollständig differente Zellarten auffasse, und die Geschwulst als carcinomatöse mit einer Art von sarkomatöser Stromaumwandlung bezeichne.

Es ergaben sich mir nun bei anderen Geschwülsten ähnliche Befunde, welche ich hier gleich anfügen möchte. Es handelt sich um maligne Strumen eigentümlicher Form, welche ich in eine Gruppe zusammenfasse und als sarkocarcinomatöse Strumen bezeichnen will. Einige wenige solcher merkwürdiger Fälle sind bereits beschrieben resp. erwähnt (Schmorl, Lubarsch, Saltykow), und Kocher gibt an, daß er manchmal nicht wußte, ob histologisch im besonderen Falle von Carcinom oder Sarkom gesprochen werden sollte. Sie sind also nicht gar so selten. Was das makroskopische Verhalten dieser Geschwülste betrifft, so stellten sämtliche große, knollige Strumen vor, bei denen zum Teil noch Kolloidstruma erhalten war, zum Teil im Uebergang von dieser ein reichlich weißes, bald faseriges, bald medulläres Geschwulstgewebe auftrat, das häufig durch beträchtliche Hämorrhagien auffiel. Ich will nun im folgenden in aller Kürze die wesentlichen histologischen Befunde anführen.

Erster Fall, 58-jährige Frau. Die histologischen Bilder dieses Tumors sind so eigenartig, daß eine bestimmte Diagnose erst nach Untersuchung zahlreicher Schnitte verschiedenster Anteile möglich wurde. Es handelt sich bestimmt um Carcinom von den Schilddrüsenschläuchen ausgehend. Uebergangsbilder von Schilddrüsengewebe in den Tumor selbst sind nicht überall häufig, aber sicher zu sehen. Häufiger sind Bilder, wo einzelne Strumalappen sekundär von der Geschwulstmasse infiltriert werden. Vielfach sieht man im Uebergang von gewöhnlichen Schläuchen solche, die von großen Epithelien mit großen, sehr blassen Kernen ausgefüllt sind. Sie sind zylindrisch oder polygonal und haben sehr lichtes Protoplasma, ähnlich wie Langhans-Zellen. Das unmittelbar diese Schläuche oder Alveolen begrenzende und den Tumor weiterhin durchziehende Stroma wird von dunkleren Zellen mit dunkeln Kernen gebildet, welche entweder die genannten, krebsig umgewandelten Schläuche einscheiden oder auch kleinere Gruppen von Carcinomzellen umgeben, oder mehr diffus infiltrierend neben den ersteren und untermischt mit denselben den Tumor aufbauen. Fast auf Schritt und Tritt sieht man ihre Entstehung aus Bindesubstanzelementen, und ich bin daher geneigt, sie als sarkomatöses Stroma eigenartiger Form anzusprechen. Sie bilden auch bänder- und syncytiumähnliche Formen; an anderen Stellen treten sie wiederum sehr in den Hintergrund, indem fast durchwegs die großkernigen, epithelialen Zellen, vielfach Schläuche bildend, auftreten und das Stroma zwischen diesen nur als feines Netzwerk mit kleinen und hie und da plötzlich wieder enorm großen Kernen zutage tritt. An anderen Stellen wieder ist ein solches Gewirre der beiden Zellformen gegeben, daß eine Orientierung nur schwer möglich ist, und man auf den Gedanken kommen könnte, daß die syncytialen Bildungen von den Epithelien abstammen. Namentlich dort, wo kleinste Gruppen von wenigen großen, epithelialen Zellen durch syncytienartige Zellformen umgriffen oder umklammert werden, können die ärgsten Trugbilder zu

stande kommen. Der dunkle syncytiale Zelltypus zeigt im Gegensatz zum epithelialen keine Mitosen.

Zweiter Fall: 40-jährige Frau. Derselbe zeigt histologisch ein solches Verhalten, daß er geeignet ist, Licht auf den ersterwähnten zu werfen. Er stellt ein typisches, alveolärgebautes Zylinderzellencarcinom vor, doch ist das Stroma außerordentlich reichlich entwickelt und besteht aus solchen Spindelzellen mit solchen Kernen, daß sie histologisch als sarkomatös bezeichnet werden müssen. In allmählichem Uebergange ändert sich nun das Geschwulstgewebe derart, daß die Alveolen immer kleiner, die Carcinomzellen spärlicher, dafür aber sehr groß werden und ganz enorme Kerne aufweisen. Ueberall zwischen ihnen zieht das sarkomatöse Stroma durch, so daß auf den ersten Blick ein ganz frappierendes Durcheinander entsteht. Erst mit stärkerer Vergrößerung wird es an Uebergangsbildern klar, daß es sich um innige Vermengung von carcinomatösen und sarkomatösen Zellformen handelt, indem erstere größere, hellere Zellformen mit großen, hellen Kernen aufweisen, und letztere (mit deutlichen Uebergangsbildern aus evidenten Stromaanteilen) große, etwas dunklere Spindelzellformen mit ganz dunklen Kernen vorstellen.

Dritter Fall: 53-jähriger Mann. Derselbe zeigt ähnliche Verhältnisse. Dadurch, daß das Gewebe etwas ödematös ist, und daher Schrumpfungserscheinungen, namentlich an den bindegewebigen Komponenten, stellenweise zu konstatieren sind, wird das Bild ein noch prägnanteres. Die innige Vermengung der sarkomatösen und carcinomatösen Anteile tritt hier scharf hervor, nur ist manchmal der Größenunterschied der Kerne in den carcinomatösen und sarkomatösen Partien nicht eben besonders groß, wodurch die Verwirrung des Beschauers auf den ersten Blick noch gesteigert wird. Stellenweise tritt das sarkomatöse Element gegenüber dem carcinomatösen entschieden in den Vordergrund, während es an anderen Stellen wieder umgekehrt ist. In manchen Partien gleicht der Tumor fast vollständig den beiden ersten, indem sich hier Sarkom und Carcinom in einwandfreiester Form mengen. An solchen Stellen sieht man die großen, epithelialen Zellen vollständig hell mit einem schön blaßblaugefärbten, runden Kern versehen, während die sarkomatösen dunkleres, eosinrotes Protoplasma mit fast schwarzen Kernen und syncytiale Formen zeigen.

Vierter und fünfter Fall: 44-jährige Frau, 47-jähriger Mann. Die kurze Beschreibung dieser beiden Fälle beweist die Richtigkeit der angenommenen Histogenese. Bei beiden handelt es sich ursprünglich um typische Zylinderzellencarcinome, welche auch noch selbst bei vorgeschrittener histologischer Veränderung Kolloidbildung zeigen. Der erste demonstriert den Uebergang in eine ganz großzellige Carcinomform mit enormen, rundlichen oder polygonalen Zellen und ebenfalls enorm großen, blassen Kernen. Das Stroma bildet hier ein Netzwerk von dunkelgefärbten Bindegewebszellen, die sich scharf von dem Parenchym differenzieren und vielfach ganz sarkomatöse Form haben. Sie durchziehen auch die einzelnen carcinomatösen Schläuche oder Zapfen, sich mitten zwischen die Epithelzellen durchdrängend. An anderen Stellen ist das Bild ein wesentlich differentes. Die Carcinomzellen sind hier kleiner, ganz hell, grenzen sich voneinander nicht besonders gut ab und zeigen im allgemeinen recht helle und runde Kerne. An diesen Stellen ist das sarkomartige Stroma reichlicher als früher entwickelt und mischt sich derart mit den Carcinomzellen, daß man bei erster Betrachtung, namentlich mit schwacher Vergrößerung das Ganze, für irgend eine Sarkomform halten möchte.

Der andere ist ebenfalls ein Zylinderzellencarcinom der Schilddrüse, das stellenweise noch reichlich Kolloid bildet. Die Carcinomzellen sind hier dünner, schlanker, haben etwas kleinere, zumeist ovoide, recht blasse Kerne, und sehen daher auf Schiefschnitten tatsächlich wie Spindelzellen aus, namentlich auch deswegen, weil ihr Protoplasma sich sehr blaß färbt und Zellgrenzen außerordentlich undeutlich sind. Es entstehen so ebenfalls stellenweise auf den ersten Blick ganz unklare Bilder. Das Stroma besteht nämlich auch aus Spindelzellen, die schlank und verzweigt sind, sich mit Eosin etwas besser färben, dunkle, stäbchenförmige Kerne besitzen, und stellenweise Andeutung von syncytialer Bildung erkennen lassen. Indem sich nun die hellen carcinomatösen, vielfach auch spindelig aussehenden Zellen mit den dunkleren, sarkomatösen Spindeln des Stromas auf das innigste vermengen, entsteht tatsächlich vielfach das Bild eines Sarkoms. Erst bei genauerer Betrachtung läßt sich das Gewirre histologisch auflösen. Wir wissen ja auch, daß das Auftreten von spindelförmigen Carcinomzellen namentlich bei Plattenepithelcarcinomen — natürlich ohne jede Beteiligung des Stromas — keineswegs selten ist.

Sechster Fall: Derselbe ist meiner Meinung nach ganz besonders bemerkenswert, sowohl wegen seiner Malignität wie wegen der anfänglichen Schwierigkeiten in der Diagnose. Es handelt sich um eine 50-jährige Frau, bei der eine über mannsfaustgroße, offenkundig maligne wuchernde Struma exstirpiert wurde. Bereits nach wenigen Wochen kam die Frau mit Lokalrezidiv wieder und ging nach einem Monate rapid mit multipler Metastasenbildung in Lymphdrüsen, Lungen und Peritoneum zugrunde. Die histologische Untersuchung des primären Tumors ergibt zunächst, daß es sich um ein nicht zu bezweifelndes Adenocarcinom der Schilddrüse mit sarkomatösem Stroma handelt. Die weitere Umformung oder Anaplasie beider Zellformen ist nun eine derart wechselnde, daß grundverschiedene Bilder entstehen. Man sieht teils die Bilder des gewöhnlichen Adenocarcinoms mit reichlichen Mitosen der Epithelzellen, teils das im vorstehenden gezeichnete Bild der sarkomatösen Stromaumwandlung mit inniger Durchmengung beider Elemente, oder es werden die noch zu Schläuchen angeordneten Epithelzellen größer und heller und dann tritt das Stroma manchmal mehr in den Hintergrund, oder endlich es tritt das Bild eines medullaren, sehr großzelligen Tumors auf, der teils aus großen, polymorphen, hellen Zellen mit blassen Kernen, teils aus dunkleren Zellen mit dunkleren Kernen besteht. Dazwischen ziehen Züge von großen, dicken, dunkleren Spindelzellen. Wieder an anderen Stellen erscheint das Bild bei schwacher Vergrößerung als ein rein sarkomatöses, ohne jede alveoläre Abgrenzung, einem großzelligen Spindelzellensarkom zu vergleichen. Erst bei genauerem Zusehen und längerem Suchen findet man dann Stellen, wo ziemlich unvermittelt kleine Carcinomalveolen, aus hellen Zellen zusammengesetzt, auftreten. Manche machen direkt den Eindruck, als würde es sich um degenerierende oder im Untergang begriffene Carcinomanteile handeln. Hingegen sieht man Stellen genug, wo man zwischen den sarkomatösen Spindelzellen helle Zellkerne mit schlecht abgrenzbarem Protoplasma runder oder polygonaler Form sieht, die als infiltrierende, carcinomatöse Elemente zu bezeichnen sind. Noch verworrener, mit voller Sicherheit nicht entwirrbar ist das Zellgemenge dort, wo der Tumor medullar wird. Hier treten die verschiedensten Zellformen mit zahllosen Mitosen auf, doch überwiegt die ganz große Zellform, mit den großen blassen Kernen, die mehrere Kernkörperchen und ein deutliches Chro-

matingerüst zeigen. Sie sind rund, polygonal oder auch zylindrisch und wohl mit Berücksichtigung der früher erwähnten Uebergangsbilder als carcinomatöse Formen zu bezeichnen. Daneben finden sich kleinere, sehr dunkle, verzweigte oder auch runde Zellen, vielfach in langen Spindelformen, auch wie syncytiale Bänder aussehend, an denen Mitosen fast ganz fehlen, diese entsprechen der histologisch-sarkomatösen Komponente, welche ebenfalls außerordentlich polymorphzellig ist.

Wenn nun auch eine exakte Differenzierung zwischen den beiden Zellformen und ihrer Genese nicht gerade bei jeder einzelnen Tumorzelle möglich ist, so ist trotzdem der Beweis zu erbringen, daß es sich histologisch um einen epithelialen Tumor handelt mit sarkomatöser Beteiligung des Stromas und derartiger Veränderung und Vermischung der Zellformen untereinander, namentlich in den medullaren Anteilen des Tumors, daß eine sichere Differenzierung zwischen epithelialen und Stromaelementen nicht mehr möglich ist.

Einer besonderen Erwähnung muß der Lungenmetastasen geschehen. Dieselben grenzen sich von dem umgebenden Mutterboden anscheinend sehr scharf ab und ihre Peripherie zeigt hochgradige, kapilläre Hyperämie. Das Geschwulstgewebe besteht ebenfalls aus einem Gemisch verschiedenster Zellformen, die man nach ihrer Genese nicht mehr sicher abgrenzen kann. Sie sind ebenso polymorph wie in den medullaren Anteilen des primären Tumors. Die Peripherie der Knoten selbst ist außerordentlich reich an Kapillaren, die Tumoren stellenweise hämorrhagisch. Bei genauem Nachsehen findet man hier an vielen, wenn auch nicht an allen Kapillaren nicht nur ein einfaches Anschwellen der Zelleiber und Kerne der Endothelien, sondern direkte Umwandlung derselben in Tumorelemente großer spindeliger Form und außerdem sehr viele Bilder, welche nicht anders denn als primäre Kapillarbildung aus Geschwulstelementen zu bezeichnen sind. Dementsprechend gibt es an der Peripherie zahlreiche Stellen, welche die Einbeziehung von Lungengewebe in die Tumorbildung beweisen, wobei es zweifellos zu sarkomatöser Umwandlung der Bindesubstanzen des Mutterbodens kommt — alles Befunde, auf welche ich noch einmal bei Besprechung des Chorionepithelioms zurückkommen muß.

Alle diese Formen maligner Strumen möchte ich demnach als Sarkocarcinome bezeichnen und in ihnen eine besondere Malignität vermuten, da ja zweifellos wenigstens bei manchen Formen epitheliale und Bindesubstanzelemente in maligner, destruierender Wucherung begriffen sind. Es ist mir nicht zweifelhaft, daß die epitheliale Wucherung das primäre und das eigentliche Agens ist: in mancher Beziehung wirft dies auf die Genese der epithelialen Geschwülste überhaupt, wenn eine Verallgemeinerung erlaubt ist, Licht, indem sie zeigen, daß das eigentliche Wachstumsagens das epitheliale Element ist, welches dann wohl sekundär produktiv auf die Bindesubstanz einwirkt, so daß in exzessiven Fällen daraus direkt eine sarkomatöse Komponente entsteht. Aus meinen ganzen Auseinandersetzungen geht ferner hervor, daß ich auch insbesondere die chorionepitheliomähnlichen Geschwülste des Hodens diesen Geschwülsten anreihe und im Prinzip mit ihnen identifiziere [1]). Nur ist bei diesen eine eigen-

1) Höchstwahrscheinlich gilt dasselbe auch von den primären chorionepitheliomartigen Tumoren der Leber, der Zirbeldrüse, des Magens etc. Der so auffallende Befund eines scheinbaren Fehlens von Geschwulststroma bei diesen Tumoren erklärt sich dann sehr einfach. Die Syncytien, ihre Vorstufen und ihre Derivate entsprechen eben dem Stroma.

artig überstürzte Stromaumwandlung vorhanden, insbesondere der Gefäßelemente, welche zur reichlichen Bildung syncytialer Zellmassen führt, was bei den Strumen weniger sinnfällig ist. Es erhält bei diesen Tumoren das sonst bei Carcinomen mehr in den Hintergrund tretende Stroma die Dignität einer wirklich maligne destruierenden Komponente des Tumors. Dieselbe muß natürlich, bei Metastasierung verschleppt, sich einerseits in ganz derselben Weise weiterentwickeln wie das epitheliale Agens, und zweifellos wird auch das vom betroffenen Organe für die Metastase zu liefernde Stroma in derselben Weise umgewandelt.

Es liegt natürlich nahe, diese Geschwülste mit den von der Ehrlichschen Schule entdeckten Sarkocarcinomen der Mäuse zu vergleichen. Ich habe mich auch an den ausgestellten Präparaten der Mäuse- und Rattensarkocarcinome davon überzeugt, daß es sich bei diesen wohl zweifellos um ganz denselben Prozeß handelt. Zur eigenen Untersuchung stand mir nur ein einziges solches zur Verfügung, das ich dem Entgegenkommen des Herrn Geheimrat Ehrlich und seiner Herren verdanke. Serienschnitte, welche ich durch eine aus der Mitte des Tumors entnommene Scheibe anfertigte, zeigen nun auch ein so frappant ähnliches Bild, wie es sich vielfach bei vorstehend geschilderten Geschwülsten ergeben hat, daß ich an die vollständige Identität der Mäusetumoren mit den Befunden an meinen menschlichen Geschwülsten glaube. Man sieht nämlich auch hier wieder zweierlei Komponenten der Geschwulst, helle, epitheliale Zellen und dunkle sarkomatöse Elemente, die sich überall innig miteinander vermengen. Auch Syncytien ähnliche Bildungen kommen vor. An einzelnen Stellen zeigt sich bei schwacher Vergrößerung zunächst das Bild eines Adenocarcinoms, aber auch hier sieht man mit der stärkeren Vergrößerung bereits ein eigentümliches Einwachsen von verzweigten oder spindeligen Bindegewebszellen zwischen die Epithelien. Uebrigens kann man dasselbe auch bei manchen Mammacarcinomen des Menschen sehen und in der normalen Histologie findet sich die Analogie an den bindegewebigen Korbzellen der Speicheldrüsen und ähnliches soll auch nach Mihalkovics im Bereiche des Mediastinum testis vorkommen.

Wenn wir also die Histogenese aller der im vorstehenden beschriebenen Geschwulstarten als identisch oder wenigstens als innig verwandt auffassen und andererseits die vollkommene Gleichheit der histologischen Bilder des echten Chorionepithelioms mit manchen Hodentumoren ins Auge fassen, so liegt es nahe, auch für erstere an eine ähnliche Histogenese zu denken.

Mein Untersuchungsmaterial besteht im ganzen aus 16 Fällen, von 2 dieser Fälle konnten nur Lungenmetastasen untersucht werden, bei den übrigen 14 der primäre Tumor und die gegebenenfalls zur Verfügung stehenden Metastasen in Lunge, Vagina und Milz. Mit der Schilderung der einzelnen Fälle will ich Sie natürlich nicht belästigen und Ihnen gleich mehr zusammenfassend über meine Befunde und Ansichten berichten.

Daß das Chorionepitheliom von der Langhansschen Zellschichte ausgeht, wird wohl von niemandem mehr ernstlich bezweifelt. Es wächst nach Art eines Carcinoms, ursprünglich vom Zottenüberzug abstammend, in den Mutterboden ein und soll sich nun hier, wie die chorialen Wanderzellen schon de norma, unter Zerstörung und Auflösung des

Gewebes verbreiten. Bis auf den heutigen Tag jedoch noch nicht ganz vollkommen geklärt ist die Abstammung des Syncytiums. Während Marchand es zuerst vom mütterlichen Epithel ableitete, hat er sich später für die Entstehung desselben aus der Langhansschen Zelle eingesetzt, was auch jetzt mit den Ansichten vieler Embryologen übereinstimmt. Doch unterscheidet bereits Bonnet verschiedene Formen und will die echten Syncytien als progressive von den Symplasmen als regressive Formen getrennt wissen. Nach ihm können sich aus den verschiedensten Zellelementen derartige protoplasmareiche, verschiedenartig geformte Gebilde entwickeln. Wie schon erwähnt, will ich in folgendem, schon der Einfachheit halber, mich nur des Ausdruckes „Syncytien" bedienen.

Nach der von Marchand begründeten Lehre von der Histogenese des Chorionepithelioms besteht die Eigenart dieses Tumors nicht nur darin, daß fötale Gewebe im mütterlichen Organismus maligne wuchern, sondern, was nicht genug betont werden kann, darin, daß die mütterlichen Gewebe sich an der Tumorbildung so gut wie gar nicht beteiligen sollen. Dieses letztere Moment muß wohl als ganz besonders auffallend bezeichnet werden und hat keine Analogie.

Durch meine ausgedehnten Untersuchungen an Chorionepitheliomen und durch Vergleich mit anderen Geschwülsten bin ich nun zu der Auffassung gelangt, daß wohl zweifellos auch den mütterlichen Geweben ein bedeutsamer Anteil an dem Tumoraufbau zufällt. Um über diese sehr komplizierte Frage Klarheit zu gewinnen, erscheint es wohl am besten, die nach allen meinen Erfahrungen beim Chorionepithel vorkommenden Zellformen zu analysieren, eventuell zu gruppieren.

Wie wir seit Marchand wissen, gehen aus den soliden Zapfen der kleinen, hellen Langhans-Zellen größere Zellformen hervor, die ebenso hell sind und große, ebenfalls helle Kerne mit weniger Mitosen besitzen. Sie erinnern vielfach an Bindegewebsabkömmlinge, sind auch mit solchen verwechselt worden und finden sich auch im Muttergewebe, dasselbe infiltrierend.

Es tritt aber gerade hier auch ein anderer Zelltypus auf, der sich häufig sehr deutlich von dem der typischen Langhans-Zellen durch mehr polygonale, unregelmäßig verzweigte Form, durch dunkleres Protoplasma und tief dunkeln, zackigen oder stabförmigen Kern unterscheidet. Von diesen Zellen ist es keineswegs sicher, daß sie Epithelien sind, man kann vielmehr an Uebergangsbildern zeigen, daß sie tatsächlich von Bindesubstanz abstammen.

Dasselbe gilt von gewissen Formen der Syncytien. Untersucht man die Randpartien des Chorionepithelioms, so fällt zunächst auf, daß man deutlich jene Stellen, wo der Tumor in Blut- oder Lymphgefäßen wuchert, sich dem Mutterboden einfach anlagert, unterscheiden kann von Stellen, wo der Tumor infiltrierendes Wachstum zeigt. An letzteren kann man die Reaktion des Mutterbodens sehen, allerdings in sehr verschiedener Intensität — worauf noch später zurückgekommen werden soll. Die mütterliche Bindesubstanz liefert zweifellos Zellformen, die sich durch ganz verschiedene Form, Größe und Färbbarkeit auszeichnen und oft sarkomatöse Formen annehmen. Man sieht, wie die Bindesubstanzzelle auswächst, größer und dicker wird, sich stärker färbt, wie der Kern anschwillt, mehr oder weniger dunkel gefärbt erscheint oder auch mehr bläschenartig aussieht. In allmählichem Uebergange sieht man dann Syncytien entstehen, entweder so, daß sich mehrere Zellen aneinanderlegen, oder so, daß aus einer durch direkte Kernvermehrung ein syn-

cytiales Gebilde entsteht. Diese jungen Formen zeigen oft noch aufs deutlichste die feine, fibrilläre Bindesubstanzfaserung wie die umliegenden Zellelemente, und man sieht, wie sie mit zahlreichen Fasern (namentlich bei Zenker-Fixation und Mallory-Färbung) mit ihrer Umgebung zusammenhängen.

An geeigneten Stellen bemerkt man ferner den deutlichsten Uebergang dieser Zellen auf die Langhans-Zellzapfen. Diese werden von derart syncytial veränderten Zellen überkleidet und so wird ein alveolärer Bau hergestellt, der mit der Architektur der Carcinome überhaupt und insbesondere der Sarkocarcinome völlig übereinstimmt. Aber auch in die Zellzapfen dringen diese Zellen oder Syncytien ein; sie wachsen direkt von der Uteruswand aus in dieselben ein, oft noch in Form schlankerer Bindegewebsformen, was ja auch nach den Befunden an den Sarkocarcinomen nicht mehr zu verwundern ist. Entweder sind es bereits fertige Syncytien, welche die Zapfen bekleiden, oder es sind auch spindelige, langgezogene, sarkomartige Zellen, welche die Ueberkleidung bilden. Man sieht auch an solchen jungen Partien keinerlei Beziehung oder Uebergang der Zellschicht zu jenen Formen, es sind zwei ganz und gar verschiedene Zellrassen. Ich will aber gleich hier, um Irrtümer zu vermeiden, hervorheben, daß ich mich an jungen menschlichen Eiern (und auch an Chorionepitheliomen) überzeugt habe, daß echte epitheliale Syncytiumbildung aus Langhans-Zellen unter gewissen Umständen vorkommt. Ich glaube jedoch nicht, daß jene Syncytien, welche im wesentlichen an der Histogenese des Chorionepithelioms beteiligt sind, echte epitheliale Syncytien aus Langhans-Zellen sind.

Das Bild der Bindesubstanzbeteiligung am Chorionepitheliom ist oft sehr verwischt und man kann nicht gerade jede Stelle zur Beurteilung dieser Verhältnisse brauchen, aber solche Stellen sind eben gar nicht selten, wo man die volle Ueberzeugung von der Richtigkeit dieser Annahme empfängt. Man sieht schon daraus, daß ich das Chorionepitheliom den übrigen Formen des Sarkocarcinoms anreihen möchte; dies würde natürlich nicht nur die ganze Beurteilung des Chorionepithelioms wesentlich ändern, sondern auch verschiedene Fragen der normalen Eieinbettung tangieren.

Aus der großen Reihe der von mir untersuchten Fälle möchte ich nur einen besonders erwähnen, bei dem es sich um Chorionepitheliom im Anschluß an Blasenmolenbildung der Chorionzotten handelt und bei dem die Reaktion der Bindesubstanz des Uterus besonders hochgradig ist. Ich will hier nur das wichtigste der histologischen Befunde anführen. Die Chorionzotten zeigen die gewöhnliche, für Blasenmole charakteristische schleimig ödematöse Quellung und Durchtränkung des Stromas. Ihr Vordringen erfolgt zweifellos innerhalb von Gefäßräumen. Das Syncytium derselben wird von den verschiedensten Zellformen gebildet. Teils sind es spindelige Elemente mit scharf begrenzten, dunklen, stäbchenförmigen Kernen, teils die verschiedenartigsten bandförmigen, kolbigen oder ins Riesenhafte angeschwollene Formationen mit zahllosen Kernen, die regellos in Haufen aneinanderliegen, oder mit weniger Kernen, die dann größer und stark gebläht sind. Die Vakuolisierung ist stellenweise so reichlich, daß man die einzelnen Zellen voneinander gar nicht mehr abgrenzen kann. Die Langhans-Zellschicht ist entweder ein- oder mehrreihig und zeigt vielfach deutliche Wucherungsvorgänge, die Zellen bilden anfangs Komplexe und werden allmählich etwas größer, desgleichen namentlich ihre Kerne, die auch heller werden. Reichlich sind Mitosen.

An vielen Stellen erfolgt eine derartige Wucherung direkt von der Zotte aus knospenartig, indem sich gleichzeitig Syncytien um diese Knospen in alveolärer Anordnung herumlagern. Was die Frage des Ueberganges von Langhans-Zellen in Syncytien betrifft, so muß ausgesagt werden, daß eigentlich nirgends ein solcher mit voller Sicherheit zu konstatieren ist.

Hingegen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die als Syncytium der Zellschicht der Zotten aufgelagerten Zellformationen wenigstens stellenweise in deutlicher Proliferation mit direkter Kernteilung begriffen sind. Man kann jedoch nirgends erkennen, daß die Syncytiumschicht in irgendeinem genetischen Zusammenhange mit der Zellschicht steht. Im Gegenteil, überall erhält man auch hier den Eindruck einer vollständig selbständigen Wucherung beider.

Entsteht schon durch die Wucherungsvorgänge unmittelbar an der Zotte ein recht kompliziertes Bild, so ist damit die ganz enorme Variabilität der Zellformen im weiteren Bereich der Geschwulstbildung längst nicht erschöpft. Schon im unmittelbaren Anschluß an die Zotten tritt nämlich ein Gewebe auf, welches höchst eigentümliche Formen zeigt. Es besteht der Hauptzellmasse nach aus großen, ganz unregelmäßig und verschieden geformten Zellen, deren Protoplasma überall nicht scharf abgrenzbar ist, indem sich zwischen den Zellen ein eigentümliches, nicht ohne weiteres zu deutendes Faserwerk befindet. Das Zellprotoplasma färbt sich zum Teil mit Eosin blaß, zum Teil gar nicht oder in ganz unregelmäßiger Verteilung und ist zumeist feinkörnig. Die Kerne sind von der verschiedensten Größe, viele geradezu riesenhaft mit reichlichem Kerngerüst, viele Zellen haben gelappte Kerne, manchmal 2—3 an Zahl. Einige sehen wie pyknotisch aus. Zwischen diesen Zellformen finden sich überall spindel- oder walzenförmige, oft sehr langgestreckte, mit deutlichen Ausläufern und Uebergängen in Syncytienformen mit deutlich streifigem Protoplasma. An vielen Stellen läßt sich dieses Gewebe von den Langhans-Zellformationen gut abgrenzen, an anderen Stellen aber scheint keine deutliche Grenze zwischen beiden vorhanden zu sein. Es macht hier unbedingt den Eindruck, als ob die verschiedenen Formen sich miteinander verwischen würden. Stellenweise könnte man an Uebergangsbilder von der Zellschicht in diese Formationen glauben, doch ist eine sichere Entscheidung bei dem enormen Wechsel der Zellformen rein morphologisch nicht möglich.

Höchst interessante Befunde ergibt nun die dem vordringenden Tumor unmittelbar angrenzende Uteruswandschicht, welche stellenweise von der Tumormasse durch eine oft recht breite, dem Nitabuchschen Streifen zu vergleichende Schicht von Fibrinoid getrennt ist. Man könnte diese Schicht mit der Umlagerungszone oder der Serotina bei der normalen Eieinbettung vergleichen. In dieser Schicht ist es zu mächtiger, wie wir gleich sagen wollen, deciduaartiger Umwandlung der Gewebe gekommen. Man sieht hier so viele verschiedene Zell- und Kernformen, daß ihre erschöpfende Beschreibung schwer ist. Die meisten fallen durch enorme Dimensionen auf. Ihre Form ist eine spindelige, bandförmige, walzenartige oder mehr länglich ovale und ebenso häufig eine rundliche oder polygonale. Das reichlich entwickelte Protoplasma grenzt sich bald schärfer, bald nur verschwommen ab und färbt sich blaßrötlich oder etwas bläulich. Die sehr großen, oft riesenhaften Kerne sind bald rundlich, bald länglich oder gelappt oder zu mehreren in einer Zelle. Daneben finden sich, vielleicht etwas geringer an Zahl, kurzspindelige oder bandartige Formen, die sich mit Eosin stärker färben und stabförmige, tief

gefärbte Kerne, auch mehrere solche, oft von enormen Dimensionen besitzen. Beide Zellformen lassen Uebergangsbilder zur noch erhaltenen Bindesubstanz des Uterus erkennen, wenn man nur mit stärkerer Vergrößerung darnach sucht. Die glatte Muskulatur ist vielfach durch diese Zellumwandlung ganz auseinandergedrängt.

Wenn ich nun das früher Gesagte mit den Befunden dieses Falles zusammenfasse und rekapituliere, so ergibt sich, daß ich folgende Zelllagen an der Chorionepitheliombildung beteiligt finde:

1) die Zellschicht, welche das eigentliche Agens der ganzen Geschwulstentwicklung bildet,

2) das Syncytium der vollausgebildeten Chorionzotte, über dessen Genese aus Bindesubstanzen ich später sprechen will, und

3) die Bindesubstanzen des Mutterbodens, welche auf das Vordringen der Zellschicht reaktiv wuchern und teils polymorphe, dunklere und hellere Zellformen, teils wieder Syncytien bilden.

Es käme hier nur noch die Frage der Einwanderung (choriale und syncytiale Wanderzellen) in Betracht. Gerade die früher erwähnten Uebergangsbilder sprechen unbedingt dagegen, daß es sich hier nur oder vorwiegend um Wanderzellen handele, ebenso wie zumeist die ganze Zellform und das färberische Verhalten derselben dagegen spricht.

Es soll dabei jedoch keineswegs ausgeschlossen oder geleugnet werden, daß sich doch unter den kleineren Formen mit hellen Kernen eingewanderte Langhans-Zellen befinden, nur muß betont werden, daß man sie nirgends mit Sicherheit rein morphologisch diagnostizieren kann. Hier soll kurz das Verhalten der Gefäße noch besprochen werden. Man sieht nicht selten kleinere oder größere Gefäße, und zwar Arterien und Venen, deren Wand ganz oder zum Teil von großen Zellen der verschiedensten Form gebildet ist. An den einen ist das Endothel unverändert, aber die ganze übrige Gefäßwand wird von diesen eigentümlichen großen, polymorphen Zellen gebildet. Das kann auch nur streckenweise der Fall sein, indem an einzelnen kurzen Strecken das normal aussehende Endothel noch erhalten ist, während im übrigen die polymorphen Zellen das Gefäßrohr auskleiden. Bemerkenswert ist, daß man auch einzelne oder kleinere Gruppen solcher großer Zellen mitten in der bindegewebig-muskulären Gefäßwand liegen sieht. Dasselbe sieht man auch an Längs- oder Querschnitten von Uterusmuskelbündeln. Es könnte scheinen, daß dieses Verhalten sehr zugunsten der Einwanderungstheorie spräche. Doch muß dazu bemerkt werden, daß erstens man auf Serienschnitten gewöhnlich in größere solcher Umwandlungsbezirke gelangt und daß zweitens dieser ganze Prozeß überhaupt entschieden dazu neigt, weniger gleichmäßig, sondern mehr sprunghaft oder herdweise aufzutreten. Außerdem drittens sieht man evidente Uebergangsbilder, die den Einwanderungsmodus wenigstens für viele Stellen noch unwahrscheinlicher machen.

Trotzdem muß ich wiederholen, daß ich keineswegs in der Lage bin, denselben vollständig zu leugnen, nur ist es morphologisch vollständig unmöglich, an jeder Stelle etwa eingewanderte Zellen von autochthon entstandenen zu trennen. Die Mischung der Zellformen ist eben eine derartige, daß man, ganz ähnlich wie bei den Sarkocarcinomen, schließlich mit den uns möglichen Färbemitteln eine Differentialdiagnose nicht mehr stellen kann. Wie wir später sehen werden, verhält es sich in den Zellsäulen zu gewissen Stadien der normalen Eieinbettung ganz ebenso.

Aehnliche Zellformen, wenn auch nicht immer so ins Riesenhafte verzerrt, sieht man unter gewissen pathologischen Einflüssen, namentlich

bei Retention von Placentarresten, wo es sich bestimmt nicht um Chorionepitheliom handelt, und wohl auch manchmal bei normaler Eieinbettung, wie dies in den letzten Jahren wiederholt beschrieben wurde. Ich meine die Riesenzellen und Syncytiumbildung und das Auftreten ganz verschiedener Formen mehr rundlicher Zellen in der Uteruswand, welche alle von den meisten Autoren im Sinne der Marchandschen Lehre als choriale oder syncytiale Wanderzellen gedeutet werden. Es kann kein Zweifel sein, daß sowohl bei der normalen Eieinbettung, wie auch unter gewissen pathologischen Verhältnissen, die Einwanderung von Langhans-Zellen eine große Rolle spielt. Dieselbe soll also nicht geleugnet werden. Jedoch kann nicht ohne weiteres zugegeben werden, daß alle so ähnlich aussehenden Zellelemente wirklich Langhans-Zellen entsprechen. Auch Marchand hat an verschiedenen Stellen seiner Unsicherheit in der Beurteilung dieser schwierigen Fragen Ausdruck gegeben. Tatsächlich kann man nun Bilder genug sehen, wo es erstens nicht zu entscheiden ist, ob eine bestimmte Zellform decidualer oder epithelialer Abstammung ist und zweitens sprechen Uebergangsbilder aus Bindegewebszellen zu rundlichen oder polygonalen Zellformen und zu Syncytien, mit dunklerem Protoplasma und ganz dunklen Kernen entschieden für die Abstammung aus Bindesubstanzen. Endlich muß auch auf die normale Deciduabildung hingewiesen werden, bei der sich auf Grund von Mallory- und Bielschowsky-Präparaten Zellformationen in großer Zahl sicherer decidualer Abkunft finden lassen, die rein morphologisch den Langhans-Zellen sehr ähnlich sehen.

Gilt dies schon von diesen Zellen, so noch viel mehr von gewissen Formen der Syncytien. Wie schon für die Chorionepitheliome erwähnt, findet man einerseits nirgends einen Uebergang von typischem Chorionepithel in Syncytium, beide Zellformen sind scharf getrennt, andererseits aber gibt es unzweifelhafte Uebergangsbilder von Bindesubstanzen in syncytiale Formen. Ganz den analogen Vorgang sieht man bei Retention von Placentarresten, und bei der Riesenzellenbildung in anscheinend normalen graviden Uteri der ersten Monate, wobei ich keinen Anstand nehme, keinen wesentlichen Unterschied zwischen Riesenzellen und Syncytiumbildung zu machen.

Es wäre noch die Frage zu erörtern, ob es sich nicht um ein einfaches Nebeneinander zweier ganz ähnlicher, und doch im Wesen ganz differenter Zellprozesse handle. Diese Möglichkeit muß ich jedoch unter Hinweis auf die zahlreichen Uebergangsformen ablehnen.

Aus diesen meinen Auseinandersetzungen soll also hervorgehen, daß ich auch das Chorionepitheliom den sarkocarcinomatösen Tumoren anreihen möchte, und im schrankenlosen Vorwuchern der Chorionepithels das eigentliche Agens sehe, worauf die Bindesubstanzen, worunter ich sowohl die des Mutterbodens wie die Deckschicht der Zotten verstehe, mit einer ganz eigentümlichen Reaktion antworten, deren Produkt die syncytialen Zellformen und ihre Uebergänge mit sarkomatösem Charakter wären. Ich bin der Meinung, daß die syncytiale Deckschicht, worauf ich noch zurückkommen muß, mütterlicher und zwar bindegewebiger Abstammung ist. Dieselbe reagiert auf das primäre maligne Wachstum der Zellschicht ebenfalls mit ähnlicher Wucherung in sarkomatöser Form, die carcinomatösen Zellzapfen durchsetzend oder alveolär umgebend.

Damit soll aber die Möglichkeit, daß sich auch aus Langhans-Zellen Syncytien, die natürlich dann epithelialer Abkunft wären, bilden, nicht ausgeschlossen werden. Solche Syncytien hätten dann im Tumor

natürlich eine ganz andere Bedeutung wie die bindegewebigen. Diese kommt im Vergleich zur Bedeutung der letzteren und der Langhans-Zellen kaum in Betracht.

Es erübrigt, auf die Metastasenbildung des Chorionepithelioms näher einzugehen. Untersucht wurden Lungenmetastasen von 5 Fällen, außerdem einige Vaginal- und Milzmetastasen. Das Bild in denselben ist ein ungemein wechselndes. In manchen sieht man einzelne Stellen der typischen Bauart, in anderen sind sie ganz und gar atypisch im Marchandschen Sinne, indem sich hier ein Zelldurcheinander findet, bei welchem die Genese einzelner Zellen wohl kaum zu klären ist. Ich erwähne, daß ich nur in einigen wenigen Präparaten von Metastasen, trotz vorzüglicher Konservierung, nur ganz vereinzelte Syncytien mit Bürstenbesatz und mit auffallend großen, blassen Kernen gefunden habe. Was die Vaginal-Metastasen betrifft, so unterscheiden sie sich histologisch von den primären Tumoren so gut wie nicht, d. h. man findet in ihnen dieselbe Beteiligung der Bindesubstanz des Mutterbodens wie im primären Tumor. Wichtiger und schwieriger zur Beurteilung der ganzen Frage scheinen mir die anderen Metastasen. In denen der Lunge und Milz ist die Grenze gegen das Muttergewebe anscheinend namentlich bei schwacher Vergrößerung eine recht scharfe, aber bei stärkerer Vergrößerung sieht man auch hier stellenweise eine Beteiligung der peripheren Bindesubstanzschichten und zwar nicht nur oder vorwiegend der Endothelien, sondern auch der übrigen Bindesubstanzelemente. Man sieht in ganz analoger Weise wie im primären Tumor oder wie in den anderen in die Betrachtung gezogenen Sarkocarcinomen ein beträchtliches Größerwerden von Kern und Protoplasma unter Aenderung der Tinktionsfähigkeit, allerdings nur in einer sehr schmalen Zone, und keineswegs, wie zugegeben werden muß, gleichmäßig. Das hängt wohl zweifellos mit dem bekannten überstürzten Wachstum der Metastasen zusammen, indem die angrenzenden Partien immer sofort in die Tumorbildung einbezogen werden. Wir sehen ganz dasselbe auch bei den Sarkocarcinomen, wo ebenfalls vielfach die sarkomähnliche Umwandlung nur in einem ganz schmalem Grenzbezirk erfolgt. Ich stelle mir aber die Art der Metastasierung und ihres Wachstums nicht ausschließlich in diesem Sinne vor, sondern glaube, daß auch primär bei der Verschleppung der Keime beide miteinander so innig gemengte Gewebskomponenten (die carcinomatöse und sarkomatöse) transportiert werden, und daß beide im gewissen Sinne selbständig maligne aus sich herausproliferieren. Daran schließt sich die eben ausgeführte Beteiligung des Mutterbodens, wodurch natürlich dem Weiterwuchern des Geschwulstgewebes alle Pforten eröffnet werden. Interessant ist der konstante Befund von mächtiger Hyperämie, namentlich der Kapillarbezirke, in unmittelbarer Umgebung der Metastase, insbesondere in der Lunge. Auch im primären Tumor und in jungen Stadien der Eieinbettung sieht man dasselbe. Viele von den Kapillaren zeigen kaum eine Veränderung der endo- und perithelialen Zellagen, bei anderen sieht man sowohl Umwandlung, wie Substitution derselben durch spindelige oder syncytiale Zellelemente. Das kann man nicht nur in der Umgebung der Metastasen, sondern namentlich in den peripheren Schichten der Knoten studieren, wo man zahlreiche erweiterte Kapillarröhren sieht, deren Wand von sarkomatös spindeligen Zellen oder syncytialen Formationen gebildet wird. Ich glaube, daß dieses Verhalten die Einbeziehung und Eröffnung von

Kapillaren in den Tumor bedeutet und in weiterer Linie den hämorrhagisch-nekrotischen Charakter der Geschwulst erklärt. Es verhält sich hier ebenso wie bei den angioblastischen oder -klastischen Zellen der bekannten Hodentumoren. Natürlich wäre hier der Einwand möglich, daß auch epitheliale Elemente solche gefäßbildende Eigenschaft erhalten könnten, wie dies ja für die normale Eieinbettung angenommen wird (syncytiale Wanderzellen), was mir aber durch nichts erwiesen erscheint.

Da meine Befunde, wie Sie sehen, im wesentlichen von den herrschenden Vorstellungen abweichen, und gerade die Frage der Syncytiumbildung, ebenso wie die Zellmorphologie der Decidua, bis auf den heutigen Tag noch nicht ganz vollkommen geklärt ist, war es notwendig, mich etwas eingehender mit jungen menschlichen Eistadien zu beschäftigen, um durch eigene Untersuchung zu eigener Ueberzeugung zu gelangen. Ich will hier gleich nochmals erwähnen, daß bei diesen Fragen kaum etwas existiert, was nicht schon von irgend jemanden irgendwie behauptet worden ist. Es stand mir in Wien die Betrachtung des bisher bekannten jüngsten Stadiums menschlicher Eieinbettung von Peters zur Verfügung, indem Herr Prof. Peters es mir mit seltener und nicht genug anzuerkennender Liberalität zur Untersuchung überließ. Ich bin, ohne an seinen so eingehend erhobenen Befunden etwas rütteln zu wollen, doch in einigen Punkten zu anderer Meinung gelangt. Obwohl Peters auch jetzt noch von dieser meiner Meinung abweicht, hat er mir doch die Erlaubnis zur Vorführung derselben bereitwilligst gegeben, wofür ich ihm zu vielem Danke verpflichtet bin.

Das Wesentliche, was ich an diesem Ei sehe, ist ganz kurz zusammengefaßt der Umstand, daß erstens nichts dagegen spricht, die in demselben schon voll ausgebildeten Syncytien und Riesenzellen von Bindesubstanzen abzuleiten, daß man vielmehr auf Schritt und Tritt Uebergangsbilder aus mehr weniger veränderten Bindegewebszellen in die Syncytien in evidenter Weise, wenigstens meiner Meinung nach, konstatieren kann. Auch Bonnet findet, daß Peters die vorhandenen mannigfaltigen Zellen, die verschiedenen Symplasmaformen und die Deckschicht unter Hereinrechnung des Blutes unter dem Namen Syncytium zusammengeworfen habe. Der zweite hervorzuhebende Umstand wäre der, daß man, ohne das Einwuchern des Trophoblasts irgendwie leugnen zu wollen, in der sogenannten Umlagerungszone Zellformen antrifft, die ebensogut decidualer, wie ektoblastischer Abstammung sein können, und daß es sich an diesen Stellen wohl zweifellos um eine innige Vermischung von fötalen und mütterlichen Elementen handelt. Ich erwähne ferner, daß die Syncytien oder Riesenzellen fast überall ein streifiges Protoplasma zeigen und daß ein wirklich evidenter und einwandsfreier Uebergang von Trophoblastelementen in Syncytien, meiner Meinung nach, nicht zu sehen ist. Die Umwandlung der Endothelien in syncytiale Formen ist nirgends allgemein, sondern eher spärlich, aber wohl sicher zu finden. Viel reichlicher erfolgt diese Bildung im perithelialen Gewebe. Ich bin also nach allem der Meinung, daß auch in diesem jungen Stadium eine wesentliche Beteiligung von Bindesubstanzen an der Riesenzellen- und Syncytiumrespektive Deckschichtbildung vorliegt, wie das ja seit längerem vor allem von Pfannenstiel in Kiel behauptet wird[1]). Im Petersschen

1) Durch Zufall kam mir dessen große Arbeit im Winkelschen Handbuch erst etwa vor einem Vierteljahr in die Hände, als ich bereits, allerdings auf etwas anderem Wege, zu einer ähnlichen Ansicht, wie er, gelangt war. Es ist bekannt, daß Pfannenstiel auch für das Chorionepitheliom endotheliale Beteiligung in Anspruch nimmt.

Ei ist überhaupt echtes, fötales epitheliales Syncytium nur andeutungsweise erst in Bildung. Alles übrige müßte man nach Bonnet, dem ich allerdings nicht in allem folgen kann, als konjunktivale Symplasmabildung bezeichnen.

Auch ein zweites junges menschliches Ei scheint mir in demselben Sinne zu sprechen. Das Alter desselben ist nicht genau anzugeben, der wohlerhaltene Embryo, sehr stark gekrümmt, ungefähr 1 mm lang. Doch dürfte das Ei allermindestens 2 Wochen alt sein. Es wurde von mir vor Jahren bei einer Obduktion zufällig gefunden, in Sublimat-Pikrinsäure fixiert und von Herrn Kollegen Hitschmann in Serien zerlegt. In diesem Ei finden sich bereits namentlich frei in den Bluträumen sehr große Syncytien, deren Abstammung keineswegs ohne weiteres klar ist, doch finden sich keine Uebergangsbilder aus Langhans-Zellen in diese großen Protoplasmamassen, welche auch keinen deutlichen Cuticularsaum und Bürstenbesatz, trotz vorzüglicher Konservierung, erkennen lassen. Wohl aber erhält man überall den positiven Eindruck, als ob aus mehr weniger vergrößerten, spindelig und walzenförmig angeschwollenen Bindegewebszellen diese Syncytien entstehen und abzuleiten wären. In diesem Stadium sieht man junge Bildung von Zellsäulen und erkennt, daß dieselbe keineswegs einzig und allein durch Auswucherung von Trophoblastelementen erfolgt. Man sieht vielmehr, wie sich auch kleine Bindegewebselemente vielfach spindeliger Form mit sehr dunklen Kernen, mit dem Trophoblast mischen und in denselben von der Serotina aus hineinwachsen. Es entsteht dann in gewissen Schichten eine reichliche Untermengung beider Zellelemente. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich von diesen die Syncytiumbildung ableite, weil ich Uebergangsbilder von den spindeligen Bindegewebselementen zu den Syncytien sehe. Indem diese spindeligen Elemente die anwachsenden Trophoblastsäulen nicht nur durchwachsen, sondern auch umfassen und umklammern, kommt es schließlich auch zur Umkleidung jener Zotten durch dieselben, welche wir als Haftzotten bezeichnen. Diese Annahme steht zwar im Widerspruche mit der heute fast allgemein gültigen Lehre, doch scheinen mir die beiden von mir untersuchten jungen Eistadien unbedingt für die Richtigkeit meiner Auffassung zu sprechen. Ich halte es auch sehr wohl für möglich, daß Zotten gleich in den allerersten Stadien einen solchen mütterlichen Zellbelag bereits erhalten haben, sich dann wieder mit der Ausbildung der primär intervillösen Räume von dem Mutterboden entfernt haben, und es wäre ferner sehr gut möglich, daß in einem späteren Stadium die Zellschicht einer solchen Zotte zu Zellsäulen auswuchert, bei welcher Auswucherung auch in untergeordnetem Grade die mit der Zellschicht verklebten, mütterlichen Elemente in Wucherung geraten. Untersuchungen an zahlreichen, zum Teil sehr jungen Abortiveiern haben mir Bilder gezeigt, die unbedingt für diese Auffassung sprechen.

Daß sich auch an Zotten etwas späterer Bildung, die nicht frühzeitig mit dem mütterlichen Gewebe, namentlich in der Gegend des Eipoles an der Einbettungsstelle, verbunden sind, auch echte epitheliale Syncytienbildung finden kann, will ich keineswegs in Abrede stellen.

Es ist klar, daß sich an diesen jungen Eiern zahlreiche Belege für meine Auffassung der Chorionepitheliome finden. Es sind dies namentlich zwei Momente, welche ich schließlich noch einmal hervorheben will: 1) die Bildung von Syncytien und der Deckschicht aus bindegewebigen Elementen des Mutterbodens, und 2) die Mischung epithelialer und bindegewebiger Zellen im Bereiche der Zellsäulen des Trophoblasts.

Fassen wir also das Chorionepitheliom als eine Geschwulstart auf, die dem Sarkocarcinom nahesteht oder nahe verwandt ist, so zeigen uns auch ganz junge menschliche Eieinbettungsstadien Verhältnisse, welche bis zu einem gewissen Grade mit der Histogenese des Chorionepithelioms zu identifizieren sind.

Ich will nun nur noch einige Schlußsätze aus Bonnets bekannter Arbeit über Syncytien etc. anführen, weil dieselben sowohl für meinen Standpunkt, wie überhaupt aktuellere Bedeutung erlangt haben dürften. Sie lauten: „Ich kann diese Abhandlung nicht ohne den Hinweis schließen, daß eine scharfe Trennung des Symplasma- oder Syncytienbegriffes in Zukunft auch für die Kritik pathologischer Placentarpräparate nicht mehr zu umgehen ist. Auch darf man nicht alles, was z. B. in gewissen Geschwülsten wegen stärkerer Tingierbarkeit des Protoplasmas und der Kerne und durch Verwischung der Zellgrenzen einem ‚Syncytium' und benachbarter begrenzter hellerer Zellen halber einer Langhansschen Zellschicht ähnelt, als wirkliche Abkömmlinge des zweischichtigen Chorionmantels betrachten und mit dessen Zell- und Deckschicht identifizieren — . . . . . ich will auch das Vorkommen echter Chorionsyncytiome und Epitheliome nicht bestreiten, sondern nur zu einer gewissen Reserve raten, da in letzter Zeit Chorionepitheliome beschrieben worden sind, die nach meiner Meinung sicher keine solchen sind."

X.

Herr Schmorl-Dresden:

Ueber Krebsmetastasen im Knochensystem.

Durch die Untersuchungen v. Recklinghausens über osteoplastische Carcinose wurde man auf die Häufigkeit der Krebsmetastasen im Knochensystem aufmerksam. Weitere Untersuchungen, die von C. Fränkel und Fischer-Defoy angestellt wurden, zeigten, daß bei 26—28 Proz. aller bei Sektionen gefundenen Krebsfälle Metastasen im Skelett auftreten. Dieser Prozentsatz ist aber nach den neuerdings von mir gemachten Beobachtungen noch zu gering, denn es werden dadurch nur die schon mit bloßem Auge im Skelett zu erkennenden Metastasen getroffen. Unterwirft man das Knochenmark auch in den Fällen, wo mit unbewaffnetem Auge keine Metastasen nachweisbar sind, einer eingehenden mikroskopischen Untersuchung, so findet man noch in weiteren 6 Proz. Krebsmetastasen, freilich muß man dabei die Untersuchung auf möglichst viele Skeletteile ausdehnen, da häufig genug ein einziger Knochen Sitz solcher mikroskopischer Metastasen ist. Mitunter findet man dann die Markkapillaren eines zirkumskripten Abschnittes geradezu injiziert mit Carcinomzellen. Betrifft diese makroskopisch unsichtbare Metastasierung das Mark der Röhrenknochen, so ist dieses am Sitze der Metastase stets lymphoid umgewandelt, mitunter verraten kleine, tiefrote Flecken im Fettmark die Anwesenheit solcher Metastasen, freilich ist das Vorhandensein solcher Flecken keineswegs ein sicheres Kriterium für die Anwesenheit von Krebszellen im Knochenmark.

Die Ursache für das so häufige Auftreten von Krebsmetastasen im Knochenmark wird von v. Recklinghausen darauf zurückgeführt, daß die dem Knochenmark mit dem Blutstrom zugeführten Krebszellen in den weiten venösen Kapillaren, in denen der Blutstrom sehr langsam fließt, günstige Ablagerungs- und Ansiedlungsbedingungen finden. Ohne dieses mechanische Moment unterschätzen zu wollen, glaube ich aber doch, daß noch andere Umstände für die Ansiedlung und besonders für die Weiterentwicklung der Krebszellen im Knochenmark von Bedeutung sind. Ich habe nämlich beobachten können, daß vielfach die Krebsmetastasen nicht nur im eigentlichen Skelett, sondern überhaupt an Stellen, wo Knochen und Knochenmarkgewebe vorhanden ist, auftreten, mag letzteres physiologischen Vorgängen oder pathologischen Prozessen seinen Ursprung verdanken. So hat in meinem Laboratorium Herr Dr. Molineus in einer Reihe von Fällen von Prostata-, Magen- und Mammacarcinom Krebsmetastasen im verknöcherten Kehlkopfskelett nachweisen können, in einem Falle waren die verknöchernden Bronchialknorpel der Sitz der Metastasen. Ferner habe ich in Fortsetzung dieser Untersuchungen in verknöchernden Trachealknorpeln und in kleinen, in der Submucosa der Trachea gelegenen, aus kleinen Knorpelherden hervorgegangenen Knochenplättchen und bei einem Falle von Prostatacarcinom in einem kleinen in der Aortenwand zur Entwicklung gekommenen Knochenherd mikroskopisch kleine Krebsknötchen gefunden. In einer Anzahl dieser Fälle, besonders aber in den letzterwähnten, bei denen die verknöchernden Trachealknorpel und der Knochenherd in der Aortenwand Sitz der Metastasenbildung war, konnten Krebsmetastasen in den inneren Organen, die sonst mit Vorliebe von Krebsmetastasen bevorzugt werden, mit Ausnahme der regionären Lymphdrüsen und der Lungen, in denen krebsige Emboli in kleinen Arterien gefunden wurden, weder makroskopisch noch mikroskopisch nachgewiesen werden. Berücksichtigt man diese Tatsache, zieht man ferner in Betracht, daß in allen Fällen, in denen der Kehlkopf und die heterotop gebildeten Knochenherde Sitz der Metastasenbildung waren, das gesamte Extremitäten- und Rumpfskelett auf das dichteste von Krebsknoten durchsetzt waren, und daß die in den heterotop gebildeten Knochenherden und im Kehlkopf zur Entwicklung gekommenen Krebsmetastasen sich streng auf die Stellen beschränkten, an denen Knochen bezw. ein dem Knochenmark äquivalentes Gewebe vorhanden war, so wird man das von v. Recklinghausen angegebene Moment kaum als ausreichend für die Ansiedlung und Weiterentwicklung der Krebszellen im Knochenmark ansehen können. Denn es ist nicht recht einzusehen, weshalb die mit der Zirkulation sicherlich in alle Körperteile getragenen Krebszellen sich eben nur im Knochenmark, nicht aber auch in anderen Organen und speziell in der dem Knochenmark funktionell nahestehenden Milz, in der doch auch weite Kapillaren mit verlangsamter Strömung vorhanden sind, und, wie bekannt, Krebsmetastasen selbst bei allgemeiner Carcinose sehr selten sind, ansiedeln sollten. Die mitgeteilten Befunde weisen vielmehr darauf hin, daß die Krebszellen im Knochenmark ganz besonders günstige Entwicklungsbedingungen finden müssen, worin diese bestehen, läßt sich freilich bei dem derzeitigen Stand unseres Wissens noch nicht sagen; ob im Knochenmark besondere Wuchsstoffe — um diesen in der experimentellen Krebsforschung jetzt vielfach angewendeten Namen zu gebrauchen — vorhanden sind, welche die Vermehrung der eingeschwemmten Krebszellen fördern, bleibe dahingestellt, vorläufig würde diese Annahme nichts weiter

als eine Umschreibung der Tatsache sein, daß die Krebszellen im Knochenmark günstige Entwicklungsbedingungen finden.

Wie bekannt, führen die Krebsmetastasen im Knochen bald zur Zerstörung der Tela ossea, bald zu mehr oder minder hochgradiger Neubildung von Knochengewebe. Dies gilt nicht nur für die Krebsmetastasen, die im Skelett im engeren Sinne zur Entwicklung kommen, sondern auch für die, welche sich im Kehlkopf und in den oben erwähnten heterotop entstandenen Knochenherden angesiedelt haben. So war in einem Falle von malacischer Knochencarcinose nach Mammacarcinom fast das ganze Kehlkopfskelett zerstört, während in Fällen, wo nach Prostatacarcinom eine osteoplastische Carcinose im Rumpf- und Extremitätenskelett gefunden wurde, das verknöcherte Kehlkopfskelett sehr schwer war und aus feinporigem, bimssteinartigem Knochengewebe bestand. Wie es kommt, daß manche Carcinome zu einer Einschmelzung des Knochengewebes, andere zu einer Osteoplastik führen, ist noch nicht genügend aufgeklärt. Was die osteoplastische Carcinose anlangt, so hat v. Recklinghausen die Vermutung ausgesprochen, daß die Knochenneubildung dadurch ausgelöst werden möchte, daß die venöse Hyperämie, die im Knochenmark infolge der durch die Ansiedlung und Vermehrung der Krebszellen in den Kapillaren bedingten Verlegung der Abzugskanäle des Blutes eintritt, begünstigend auf die Neubildung von Knochengewebe wirkt. Askanazy, der das von v. Recklinghausen angegebene Moment ebenfalls gelten läßt, meint, daß die zahlreichen kleinen Nekrosen, die er bei osteoplastischer Carcinose am alten Knochengewebe nachweisen konnte, eine übermäßige Knochenneubildung anregen könnten. Ich glaube, daß diese beiden Momente zur Erklärung der in vielen Fällen von Prostatacarcinom aufretenden großartigen Osteoplastik nicht ausreichen. Denn einerseits finden wir bei malacischer Knochencarcinose mitunter eine ebenso hochgradige Verlegung venöser Kapillaren durch Krebszellen wie bei der osteoplastischen Form und dürfen wohl auch annehmen, daß dadurch eine beträchtliche Stauung hervorgerufen wird, andererseits treffen wir in ganz kleinen Krebsknoten, die kaum zu einer Stauung geführt haben können, zumal in dem sie umgebenden Mark die Gefäße noch offen sind, mitunter schon recht beträchtliche Knochenneubildung. Ferner habe ich beträchtliche Knochenneubildung auch in Knoten gefunden, in denen bei Untersuchung auf Serienschnitten Nekrosen der Tela ossea, deren Vorkommen von mir ebenfalls beobachtet worden ist, nicht nachzuweisen waren. Ich glaube vielmehr, daß die bedeutende Knochenneubildung, die wir bei der Metastasierung mancher Carcinome, insbesondere der Prostatacarcinome in das Knochensystem beobachten, von einem von den Krebszellen ausgehenden Reiz abhängig zu machen ist, der die knochenbildenden Zellen zur Wucherung anregt, ebenso wie die hochgradige Bindegewebsbildung bei skirrhösen Krebsen auf einen von den Krebszellen ausgehenden desmoplastischen Reiz zurückgeführt wird, daß sie aber in zweiter Linie von der Wachstumsgeschwindigkeit der Krebszellen abhängt derart, daß nur bei langsam wachsenden Krebsmetastasen die zur Bildung von Knochensubstanz nötige Zeit vorhanden ist.

Durch die experimentelle Krebsforschung ist gezeigt worden, daß in manchen Fällen von Mäusecarcinomen plötzlich eine sarkomatöse Degeneration des Stromas auftritt, die von Ehrlich und anderen Forschern auf einen Reiz zurückgeführt wird, der von den Krebszellen auf die Bindegewebszellen ausgeübt wird. Beim Menschen sind ähnliche Beob-

achtungen bisher nur sehr selten gemacht worden, ich erinnere hier an den von Apolant erwähnten, von mir beobachteten Fall, bei dem ursprünglich ein Adenom der Schilddrüse vorlag, in dem sich allmählich eine sarkomatöse Degeneration des Stromas entwickelt hatte. Aehnliche sarkomatöse Degenerationen des Stromas scheinen nun auch bei osteoplastischer Carcinose in den im Knochenmark lokalisierten Metastasen vorzukommen, ich glaube wenigstens, daß sich vielleicht der im folgenden kurz mitgeteilte Fall, der von Herrn Dr. Reichmann näher untersucht worden ist, in diesem Sinne deuten läßt.

Der Fall betrifft einen 66-jährigen Mann, der ungefähr ein Jahr vor seinem Tode an rheumatischen Schmerzen erkrankt war. Ein halbes Jahr vor seinem Tode erlitt er, als er sich im Bett herumdrehte, eine Spontanfraktur des linken Oberarmes. Im Krankenhaus wurde, da er auch über Beschwerden beim Harnlassen klagte und die Prostata etwas vergrößert und verhärtet war, an die Möglichkeit gedacht, daß eine von einem Prostatacarcinom ausgehende Knochencarcinomatose vorliegen möchte. Wider Erwarten heilte die Fraktur [1]), trotzdem aber wurde die Vermutung einer Knochencarcinomatose nicht fallen gelassen, da sich während des mehrere Wochen dauernden Krankenhausaufenthaltes die Knochenschmerzen verschlimmert hatten und eine leichte sehr harte Anschwellung am linken Femur in der Gegend des Trochanter major bemerkbar geworden war.

Bei der Sektion wurde zunächst die Vermutung, daß eine ausgedehnte Knochencarcinomatose vorliegen möchte, vollständig bestätigt, als deren Ausgangspunkt ein kleines Prostatacarcinom angesprochen werden mußte. Das ganze Skelett bot das typische Bild einer außerordentlich hochgradigen osteoplastischen Carcinose, die sich in ihrem makroskopischen Verhalten, wie die vorliegenden Präparate beweisen, in nichts von der in ähnlichen Fällen von Prostatacarcinom vorkommenden unterscheidet. Das proximale Ende des linken Femur war dadurch, daß die in der Markhöhle zur Entwicklung gekommenen Geschwulstknoten die Compacta durchbrochen hatten und in das umgebende Gewebe hineingewuchert waren, wie man es dann und wann bei Krebsmetastasen im Knochen beobachtet, stärker spindelförmig aufgetrieben und zeigte einen Durchmesser von 10 cm an der dicksten Stelle, auch an der medialen Fläche bei der Ossa Ilei fanden sich wulstige, das Niveau der Oberfläche bis zu 5 cm überragende Geschwulstknoten, wie solche ebenfalls bei osteoplastischer Carcinose beobachtet und in der bekannten Arbeit von v. Recklinghausen abgebildet sind.

Die Frakturstelle am linken Oberarm war noch deutlich an einer leichten Verschiebung der Fragmentenden und an einer mäßigen Callusbildung zu erkennen, die Markhöhle war in der ganzen Ausdehnung des linken Humerus mit feinporigem Knochengewebe vollständig ausgefüllt, das gleiche war übrigens bei allen untersuchten Röhrenknochen der Fall. Höchst auffallend war bei der Sektion der Befund von ziemlich zahlreichen erbsen- bis kirschengroßen, knochenharten, von der Umgebung scharf abgesetzten Metastasen in beiden Lungen. Sonst waren Metastasen nur noch in den iliacalen und lumbalen Lymphdrüsen vorhanden,

---

1) Heilung von Spontanfrakturen bei Knochencarcinose scheinen selten vorzukommen, ich habe noch einen derartigen Fall, bei dem der linke Oberschenkel in der Mitte der Diaphise gebrochen war, beobachtet, das primäre Carcinom saß hier in der Mamma. Trotzdem die Knochencarcinose mehr malacischen Charakter zeigte, war doch eine Konsolidation der Fraktur erfolgt.

die sich weich anfühlten und mikroskopisch als reine Carcinommetastasen sich erwiesen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungenmetastasen ergab sich der überraschende Befund, daß sie größtenteils die Struktur eines Osteochondrosarkoms besaßen und vielfach mitten im Sarkomgewebe typisches Krebsgewebe erkennen ließen derart, daß das Sarkomgewebe das Stroma des Carcinoms bildete. Daneben fanden sich auch Knoten in der Lunge, die nur sarkomatöse Struktur besaßen. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Knochensystems, bei der fast aus allen Skeletteilen Stücke verwendet wurden, wurde, abgesehen von einer hochgradigen Knochenneubildung, überall eine innige Durchmischung von Carcinom und Osteochondrosarkom gefunden, wobei in manchen Skleletteilen bald die carcinomatösen bald die sarkomatösen Bestandteile überwogen. In der spindelförmigen Anschwellung des proximalen Endes des linken Femurs trat fast nur Gewebe von Sarkomcharakter auf, doch fanden sich bei eingehender Untersuchung mitten im Sarkomgewebe auch kleine carcinomatöse Inseln. Das gleiche war der Fall bei den wulstigen Verdickungen, die sich auf den Beckenschaufeln fanden, während an der Frakturstelle Carcinom und Sarkom in inniger Durchmischung vorlag. Der Tumor der Prostata zeigt die Struktur des kleinzelligen Carcinoms mit mäßig reichlich entwickeltem Stroma, an dem in keinem der in großer Zahl untersuchten Schnitte auch nur eine Andeutung von Sarkomstruktur gefunden werden konnte.

Es liegt also hier ein Fall vor von einem primären Prostatacarcinom, das zu ausgedehnter Metastasierung ins Skelett geführt hatte, daneben fand sich eine sarkomatöse Geschwulst und zwar fast ausschließlich wieder im Skelett und zwar auf das Innigste mit den Krebsmetastasen vergesellschaftet. Es fragt sich nun, wie ist das innige Zusammenkommen von Carcinom- und Sarkomgewebe im Knochensystem zu deuten? Bei Beantwortung dieser Frage ist davon auszugehen, daß die Annahme, daß es sich hier um das zufällige Zusammentreffen von einem Prostatacarcinom und einem Osteochondrosarkom bei einem und demselben Individuum handelt, keineswegs von der Hand zu weisen. Es ist möglich, daß neben dem Prostatacarcinom ein Osteochondrosarkom vorhanden war, dessen Ausgangspunkt wir entweder in das proximale Ende des linken Femur oder in die Ossa ilei verlegen müßten, da dies die einzigen Orte waren, wo die Geschwülste fast nur aus Sarkomgewebe bestanden. Ich war auch zunächst dieser Ansicht und habe mich gelegentlich einer Demonstration in der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Dresden [1]), wo ich den Fall vorlegte, in diesem Sinne ausgesprochen, habe aber damals bereits betont, daß die Entstehung des Sarkoms im linken Femur vielleicht in der Weise zu erklären sei, daß ein von den Krebszellen ausgehender Reiz das osteogene Gewebe des Marks zu einer blastomatösen Wucherung angeregt haben möchte. Nach eingehender Untersuchung des Falles glaube ich jedoch, daß diese Deutung zu eng ist. Der Umstand, daß, abgesehen von einigen Lungenmetastasen, die nur Sarkomstruktur erkennen ließen, in allen Skeletteilen, die zur Untersuchung gelangten, meist eine sehr innige Durchmischung von carcinomatösen und sarkomatösen Bestandteilen vorhanden war, paßt nicht recht zu der Annahme, daß zwei zunächst isoliert zur Entwicklung gekommene Tumoren vorliegen, denn es wäre doch im höchsten Grade auffällig, daß im Knochen

1) Münchener med. Wochenschr., 1907, No. 6.

beide Tumoren immer an einer und derselben Stelle Metastasen gesetzt haben sollten. Berücksichtigt man ferner, daß bisher, soviel ich bei Durchsicht der Literatur ersehen habe, eine so diffuse Metastasierung eines Osteochondrosarkoms im Skelett nicht beobachtet zu sein scheint [1]), — ich selbst habe in zwei Fällen dieser Tumorart trotz ausgedehnter Metastasenbildung in den Lungen keine Metastasen im Skelett gesehen — so scheint mir wahrscheinlicher, daß hier nicht zwei unabhängig voneinander zur Entwickelung gekommene Tumoren vorliegen, sondern daß das Sarkom sich erst sekundär unter dem Einfluß der in das Skelett erfolgten Krebsmetastasen, und zwar nicht, wie ich ursprünglich annahm, an einer zirkumskripten Stelle, sondern diffus überall da, wo Krebsmetastasen im Knochen sich angesiedelt hatten, ausgebildet hat. Ich stelle mir den Zusammenhang in der Weise vor, daß die im Knochenmark zur Ansiedelung gekommenen Krebszellen das osteogene Gewebe nicht, wie das gewöhnlich bei Prostatakrebs der Fall ist, zu einer einfachen, sondern zu einer blastomatösen Wucherung angeregt haben, die sich unter dem Bilde einer diffusen Osteochondrosarkomatose zeigt. Diese Deutung scheint mir ein besseres Verständnis der eigentümlichen innigen Durchmischung von carcinomatösen und sarkomatösen Bestandteilen in den Knochentumoren zu ermöglichen, als die Annahme, daß zwei unabhängig voneinander zur Entwicklung gekommene Tumoren vorliegen, die zusammen und zwar stets an eine und dieselbe Stelle metastasierten. Diese Deutung scheint mir um so wahrscheinlicher, als ich bei eingehender Untersuchung sehr zahlreicher im Laufe der letzten Jahre gesammelter Fälle von osteoplastischer Carcinose noch zwei weitere Beobachtungen machen konnte, wo allerdings nur an zirkumskripten Stellen das Stroma der im Knochenmark sitzenden Krebsmetastasen deutliche sarkomatöse Struktur aufwies. Der eine Fall betrifft wieder ein Prostatacarcinom vom kleinzelligen Typus, hier war es im Kopf des rechten Femur an einer ganz zirkumskripten etwa stecknadelkopfgroßen Stelle zur Entwickelung von Sarkomgewebe gekommen, das die Struktur des Osteochondrosarkoms darbot, der zweite Fall betraf ein Oesophaguscarcinom, das ausgedehnte osteoplastische metastatische Knoten in einer großen Anzahl von Knochen gesetzt hatte, hier wurde in einem Wirbel ein kleines Sarkom, das sich aus Spindelzellen, großen Rundzellen mit chromatinreichen Kernen und Riesenzellen aufbaute, im Stroma eines Krebsknotens gefunden.

Die hier nur kurz mitgeteilten Fälle würden also, wenn die Deutung, die ich von ihnen gegeben habe, zutreffend ist, zeigen, daß ebenso wie bei Mäusecarcinomen auch beim menschlichen Carcinom unter dem Einfluß der Carcinomzellen eine sarkomatöse Degeneration des Stromas vorkommt, eine weitere Analogie würde darin bestehen, daß die sarkomatöse Komponente bei längerem Bestehen das Uebergewicht erhält, man könnte wenigstens in diesem Sinne das Auftreten von reinen Sarkommetastasen in den Lungen, wie sie im ersten Falle gefunden wurden, und den bei diesem Falle vorwiegend sarkomatösen Bau der im proximalen Ende des linken Femur und in den Ossa ilei sitzenden Tumoren deuten.

---

1) Anmerkung bei der Korrektur: Neuerdings wird ein einschlägiger Fall aus dem Nauwerckschen Institut in Chemnitz mitgeteilt. Siehe Münchener medizin. Wochenschr., 1908, No. 20.

XI.

Herr Versé-Leipzig:

Ueber die Histogenese der Schleimhautcarcinome.

(Mit Demonstrationen.)

Mit Tafel I—III.

Meine Herren! Ich möchte mir erlauben, Ihnen kurz über die Resultate einer Reihe histogenetischer Untersuchungen an Carcinomen des Magendarmkanals zu berichten, mit welchen ich mich seit mehreren Jahren beschäftigt habe. Sie liefen im wesentlichen auf eine kritische Nachprüfung der bekannten von Ribbert und Borrmann vertretenen Anschauungen an der Hand eines großen Materials hinaus. Um hierfür eine möglichst breite Basis zu schaffen, habe ich mich nicht nur auf die Carcinome beschränkt, sondern sämtliche epitheliale Neubildungen des Verdauungstraktus mit in den Bereich meiner Untersuchungen gezogen, so daß ich im Ganzen über 105 eingehend durchgearbeitete Fälle verfüge, welche sich so verteilen, daß auf die Polypen- und Adenombildungen des Magens und des Darms 24, die Myoadenome des Dünndarms 3, die Polyposis diffusa ebenfalls 3, die beginnenden und kleinen Carcinome des Magens und Dickdarms 19, die größeren 47 und die krebsigen Geschwülstchen des Ileum 8 Fälle kommen.

Ich will gleich von vornherein bemerken, daß ich mir auf Grund meiner Befunde die Ansichten der eben genannten Autoren nicht zu eigen machen kann, sondern daran festhalten muß, daß die Entstehung der fraglichen Geschwülste auf einer primären Umwandlung des Epithels beruht, wobei eine gewisse hereditäre Disposition nicht abzuleugnen ist, wie namentlich die Fälle von Polyposis intestinalis in einwandsfreier Weise lehren. Aber auch bei dieser Affektion läßt sich in den Anfangsstadien mit aller Deutlichkeit erkennen, wie das ursprünglich morphologisch wenigstens normale Epithel sich allmählich umwandelt und schließlich in die „indifferente" Form des Zylinderepithels übergeht. Die Veränderung wird eingeleitet durch eine Vermehrung des Becherzellenepithels in den oberen Abschnitten der Drüsen, was ich besonders gut an einem meiner Fälle demonstrieren kann, der dadurch ausgezeichnet ist, daß das Präparat direkt nach der Exstirpation in Fixierungsflüssigkeit eingelegt worden ist. Dabei braucht das Zwischengewebe der Schleimhaut in keiner Weise beteiligt zu sein; es finden sich derartige Umwandlungen isoliert mitten in der Mucosa, nicht nur an den polypösen Prominenzen, die in der Hauptsache nur die Folge der Epithelveränderungen sind. Auch bei den gewöhnlichen Polypen und Adenomen des Magendarmkanals sind derartige Alterationen des Epithels nicht allzu selten; sie treten stets zuerst am Halse der Drüsen auf, also in der Gegend der sogenannten Indifferenzzonen, von denen ja auch in erster Linie die Regeneration des Drüsenepithels aus-

gehen soll. Mitunter tritt in gewissen Stadien der Umwandlung eine fuchsinophile Körnelung des Protoplasmas sehr deutlich hervor. Dieses indifferente Zylinderepithel zeigt nun im weiteren Verlauf bereits eine sehr energische Tendenz zu wuchern: Es schichtet sich, die Drüsen erweitern sich und treiben Sprossen, die Zellen selbst erfahren noch weitergehende Veränderungen, die mit tiefgreifenden biologischen und chemischen Alterationen verknüpft sind: sie erlangen die Fähigkeit, schrankenlos in das umgebende Gewebe einzudringen, die Zelle wird zur Carcinomzelle. Aber sie wird es nicht mit einem Schlage, sondern sie wird es im Laufe einer allmählichen Entwicklung.

Auch morphologisch kommen diese Vorgänge mitunter zum Ausdruck; ich konnte sie beispielsweise sehr gut an einem Polypen des Colon ascendens studieren. Der kleine Tumor besteht aus zwei durch eine tiefe mit normaler Schleimhaut ausgekleidete Incisur getrennten Teilen; in der Schleimhautkuppe der schmalen linken Hälfte sieht man die Umwandlung der Drüsenepithelien in ein zylindrisches, zum Teil granuliertes Epithel. Genau die gleichen Veränderungen finden sich in den Randteilen der Schleimhaut in der massigen rechten Hälfte des Doppelpolypen, die im übrigen sich hauptsächlich aus erweiterten Schläuchen zusammensetzt, in denen man ausgezeichnet die Entwicklung von größeren mit mehr bläschenförmigen Kernen ausgestatteten Zellen beobachten kann, welche aus den zylindrischen Epithelien hervorgehen und die Reste des ursprünglichen Zellbelags komprimieren bezw. verdrängen. Diese stark wuchernden Zellen bilden nun auch die Schläuche, welche weiter in der Tiefe bereits durch die Submucosa bis in die Muscularis vorgedrungen sind. Es ist vielleicht noch erwähnenswert, daß in diesem Falle nahe dem eben besprochenen Polypen ein zweiter kleinerer vorhanden war, dessen Drüsen eine aus geschichteten zylindrischen Epithelien bestehende Zellauskleidung besaßen, und daß kurz vor dem Tode ein Carcinom des Colon transversum exstirpiert worden war.

Für die Umwandlung eines ursprünglich gutartigen Polypen in eine bösartige Neubildung ist der eben mitgeteilte Fall ein gutes Beispiel. Ueberhaupt bin ich bei meinen Untersuchungen zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Carcinomentwicklung im Magendarmkanal für gewöhnlich an gutartige Wucherungen anknüpft, daß also gewissermaßen ein adenomatöses Vorstadium dem Carcinom vorausgeht. Ganz neuerdings hat ja auch Ribbert eine ähnliche Ansicht ausgesprochen; aber prinzipiell besteht doch ein großer Unterschied zwischen seiner Theorie und meiner Auffassung: Während Ribbert nämlich die Adenome und Polypen gleichsam als Mißbildungen betrachtet, die an sich schon aus dem normalen Verband ausgeschaltet und dadurch zur Krebsentwicklung disponiert sind, halte ich diese gutartigen Geschwülste mit verschwindenden Ausnahmen für erworbene Bildungen, die beispielsweise im Anschluß an katarrhalische Affektionen infolge einer Aenderung des Epithelcharakters entstanden sind.

Von größter theoretischer Bedeutung für die Beurteilung der Frage nach der Carcinomgenese sind nun die allerdings ziemlich seltenen Befunde von isolierten Umwandlungen des Drüsenepithels in Carcinomzellen in der Nachbarschaft älterer Krebse. Der exakte Nachweis, daß es sich in der Tat um primäre Veränderungen dabei handelt, ist nicht leicht; es bedarf dazu langer Serien, die gewissermaßen aufs Geratewohl angefertigt werden müssen, in der Hoffnung, daß man in ihrer Mitte dann eine derartige Beobachtung einwandsfrei machen kann. Einen solchen

eindeutigen Fall hat bereits Lohmer mitgeteilt; auch Petersen erwähnt das Vorkommen ganz umschriebener primärer Herdchen in der Umgebung von Carcinomen. Ich bin in der Lage, ebenfalls eine ganz lokale Umwandlung des Drüsenepithels in Carcinomzellen zu zeigen und zwar in der anstoßenden Schleimhaut eines leicht scirrhösen Rectumcarcinoms, welches in jeder Beziehung für das Studium der weiteren Ausbreitung des Carcinoms ein sehr günstiges Objekt darstellt. So sieht man an einigen Stellen in der Mucosa zwischen normalen Drüsen mehrere, nach abwärts zahlreiche Sprossen treibende Krebskörper, welche oben mit normales Becherzellenepithel tragenden Schleimhauteinsenkungen zusammenhängen, nach unten in mehr oder weniger gerade Schläuche übergehen, die die Submucosa durchziehen und miteinander in Verbindung treten. Diese Vereinigungen aber halte ich für sekundär; es erscheint mir nicht gut möglich, diese Bilder in der Schleimhaut durch ein Einwachsen der Tumorschläuche von unten her zu erklären. Jedenfalls wäre es nicht recht verständlich, warum die Krebskörper in der Mucosa nun plötzlich diese verzweigte Form annehmen sollten. Bei den sicheren sekundären Einbrüchen, welche auch in diesem Falle nicht fehlen, ist das Verhalten ganz anders, die Zapfen sind dort keilförmig, die Begrenzung ist völlig glatt. Es ist wohl das Nächstliegende, da alle Sprossen der in der Schleimhaut an den fraglichen Stellen befindlichen Krebskörper die Tendenz haben, nach abwärts zu wuchern, das gleiche auch für den untersten die Muscularis mucosae durchsetzenden Tumorzug anzunehmen, nämlich, daß auch er von oben nach unten durchgebrochen ist. Da nun aber ein Hinüberwachsen des Carcinomepithels von den Seiten her auszuschließen ist, so ergibt sich der zwingende Schluß, daß diese Krebskörper primär in der Schleimhaut entstanden sind. Eine wesentliche Stütze findet diese Auffassung nun in einem Befund, den ich in einer anderen Serie desselben Falles erheben konnte, und der eine Drüse betrifft, welche oben bereits von Carcinomepithel ausgekleidet wird und mit einer anderen ebenso veränderten zusammenhängt, in der aber weiter unten nochmals eine ganz isolierte Umwandlung des Epithels zu beobachten ist. Die ganze Serie der einzelnen vom Schnitt etwas schräg getroffenen Drüsenabschnitte ist auf diesen Zeichnungen dargestellt (vergl. Taf. I—III). An den vorhergehenden Präparaten ist der mittlere Teil der Drüse mit völlig normalem Epithel ausgestattet; auch der Fundus ist von Becherzellen gebildet. Nur an einer ganz zirkumskripten Stelle der Wand an der Grenze zum unteren Drittel etwa hat das Epithel, welches in der Umgebung gegen die Norm leicht vermehrt erscheint, eine Umwandlung erfahren; die Kerne sind größer und unregelmäßig geworden, die einzelnen Zellen sind nicht mehr voneinander abzugrenzen und liegen übereinander, kurz sie haben genau denselben Charakter angenommen, der die Zellen der nebenan liegenden Tumorschläuche auszeichnet, mit welchen die Drüse übrigens nirgends zusammenhängt.

Auch in anderen Fällen habe ich ähnliche Beobachtungen gemacht, die in einer demnächst erscheinenden größeren Arbeit über diesen Gegenstand [1]) ausführlich mitgeteilt werden sollen.

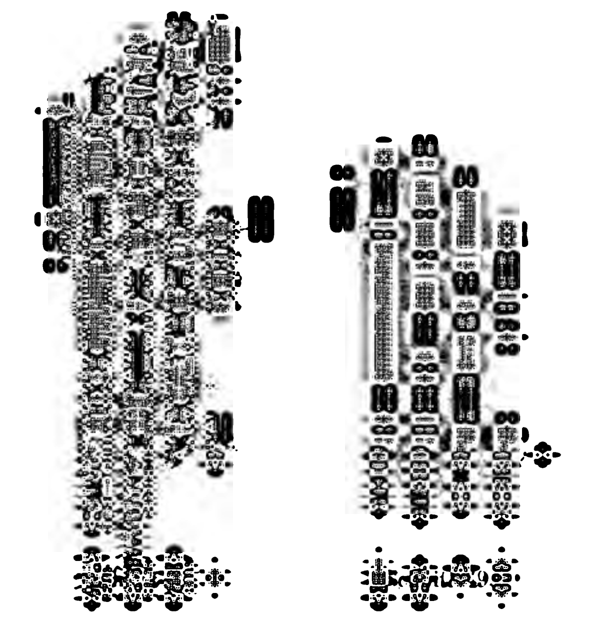
---

1) Versé, Ueber die Entstehung, den Bau und das Wachstum der Polypen, Adenome und Carcinome des Magendarmkanals. (Marchand, Arbeiten aus dem path. Institute zu Leipzig, Bd. 1, Heft 5.) Leipzig, S. Hirzel, 1908.

Zum Schluß möchte ich Ihre Aufmerksamkeit noch kurz für eine Gruppe von Geschwülsten des Dünndarms in Anspruch nehmen, die bereits während der vorigen Tagung in Dresden eine eingehende Besprechung erfahren haben. Auch ich habe eine Reihe von Fällen dieser kleinen, oft multipel auftretenden und meist submukös entwickelten Tumoren zu untersuchen Gelegenheit gehabt, bin aber auf Grund dieser Beobachtungen zu einer anderen, von der damals besonders von Oberndorfer vertretenen Ansicht wesentlich abweichenden Auffassung gelangt. In den bisher veröffentlichten Fällen handelte es sich ja meist um ganz kleine Geschwülstchen, welche aus ziemlich regelmäßig gebauten Zapfen kleiner epithelialer Zellen und einem mehr oder weniger dichten fibrösen Stroma bestehen, das mitunter muskuläre Beimischungen aufweist. Ich hatte nun das Glück, nicht nur die kleineren und kleinsten dieser Neubildungen studieren zu können, sondern auch größere, bei welchen sich ein exquisit infiltrierendes Wachstum geltend machte, indem die Muskulatur und auch die Subserosa von den strangförmig gewucherten Geschwulstzellen durchsetzt waren, wobei noch durch Schrumpfung des fibrösen Zentrums eine Eindellung an der Außenseite des Darms mitunter aufgetreten war. Eine ganz diffuse Infiltration aller Darmschichten und eine tiefe Einfaltung der Serosa ist an dem größten der von mir beobachteten Tumoren zu bemerken. Die Muscularis circularis ist dabei mächtig verdickt bezw. ausgezogen; an ihrer der Submucosa zugekehrten Seite sind die einzelnen Muskelsegmente oft stark aufgefasert. Was aber diesen Fall besonders interessant macht, das ist die Bildung echter Metastasen in den mesenterialen Lymphdrüsen, wodurch der krebsige Charakter dieser Neubildungen wohl ganz außer Frage gestellt wird. Ich habe in der Literatur nur eine einzige Angabe über Metastasierung bei dieser Art von Dünndarmtumoren gefunden; sie stammt von Ranson, welcher bei einem primären walnußgroßen Tumor des Ileum, dessen Stroma ebenfalls Muskelelemente enthielt, Lebermetastasen beschrieben hat, die sich im Gegensatz zu dem Primärtumor sehr üppig entwickelt hatten. Die vielfach erwähnten muskulösen Bestandteile des Stromas sind auf Abspaltungen von der Muscularis mucosae oder der Muscularis circularis zurückzuführen, an denen sich oft eine bedeutende Hypertrophie im Bereich der Geschwulst ausbildet. Jedenfalls unterscheiden sich diese Tumoren sehr wesentlich von den Adenomyomen und von den Pankreasanlagen des Darmes, und ich möchte eher annehmen, daß es sich auch in diesen Fällen um erworbene Neubildungen handelt, welche ihren Ausgang genommen haben von Drüsenheterotopien oder von den veränderten Epithelien der den Follikeln eingelagerten Drüsen, wofür einige meiner Befunde entschieden sprechen.

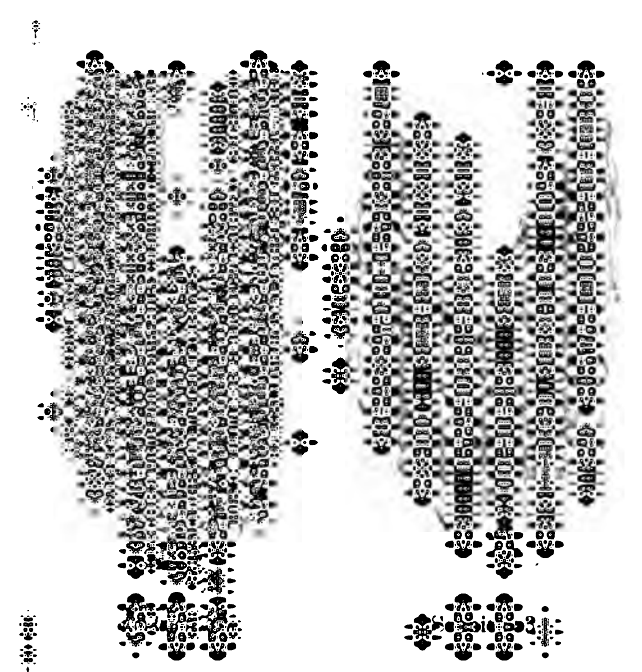
Wenn ich nach dem Gesagten noch einmal kurz meinen Standpunkt zu der Frage nach der Histogenese der Schleimhautcarcinome präzisieren darf, so muß ich gestehen, daß ich nichts gefunden habe, was gegen die alte Auffassung spräche, nach welcher nämlich die primäre Epithelveränderung die ausschlaggebende Rolle bei der Entstehung des Krebses spielt und die ganze Carcinomentwicklung nicht etwa von einem Punkte oder gar von einer einzelnen verlagerten und quasi prädestinierten Zelle ausgeht, sondern flächenhaft durch Umwandlung einer ganzen Schleimhautstrecke erfolgt, und zwar, wie ich annehmen möchte, meist wohl (wenn nicht immer) unter Einschaltung eines adenomatösen Zwischenstadiums. Das weitere Wachstum des ausgebildeten Carcinoms geschieht vorwiegend durch Expansion der Tumorzellen selbst; doch können







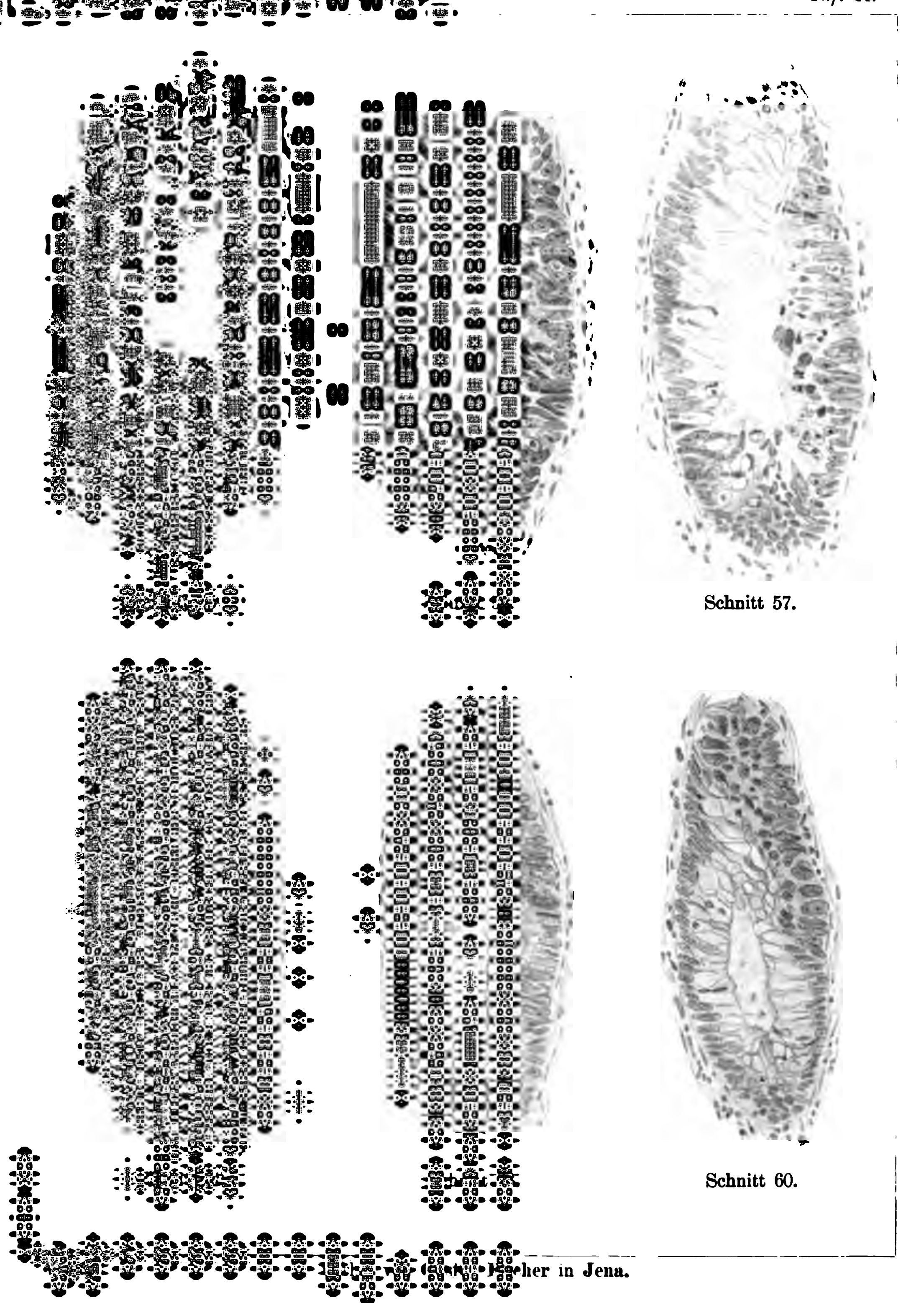
Schnitt 51.





Schnitt 54.

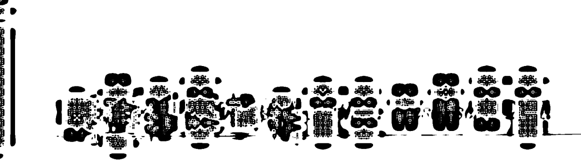
in Jena.

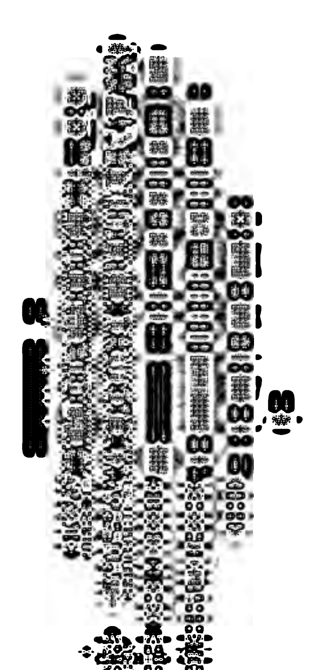


Schnitt 57.

Schnitt 60.

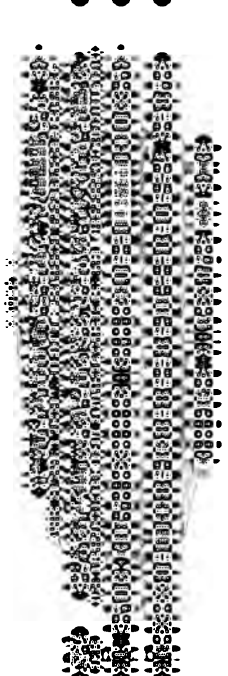
Verlag von Gustav Fischer in Jena.







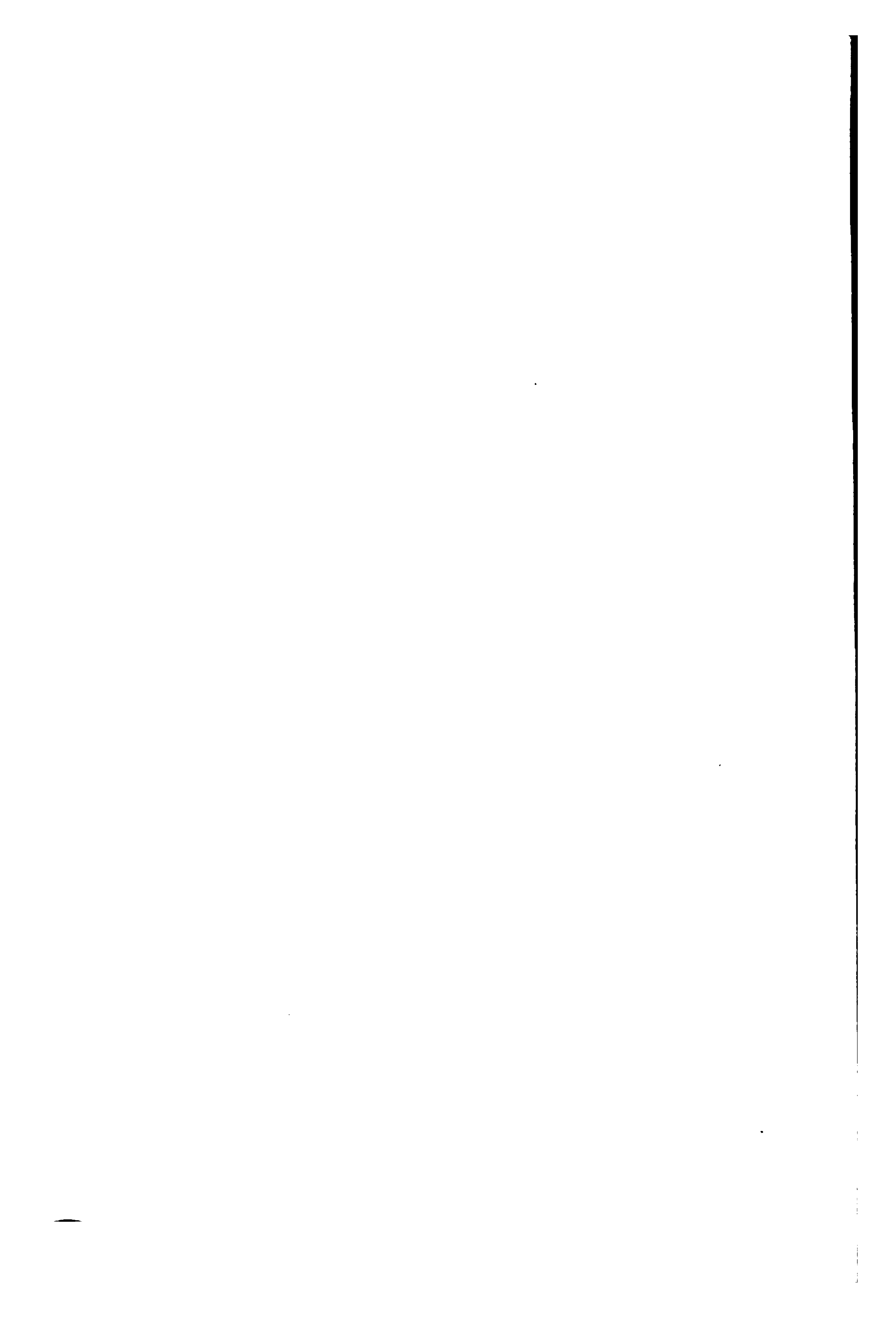
Schnitt 62.





Schnitt 64.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.



gelegentlich in der Nachbarschaft die gleichen Veränderungen sich wiederholen, gerade so wie auch bei zirkumskripter oder diffuser multipler Polypenbildung in der Nähe eines größeren älteren Polypen kleinere später entstandene anzutreffen sind, so daß die Ausbreitung des Krebses auch durch Apposition jüngerer primärer Herde unterstützt werden kann, wie das ja auch schon von Hauser, Lohmer, Petersen und Colmers angegeben worden ist. Damit ist auch die Möglichkeit eines regionären Rezidivs nach Exstirpation des Primärtumors nicht von der Hand zu weisen. Eine eigentliche fortschreitende „Degeneration" des Epithels gleichsam im Sinne einer Kontaktinfektion findet nicht statt; stets vollzieht sich der Uebergang der normalen Epithelzelle in eine Carcinomzelle durch eine allmähliche Umwandlung.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel I—III.

Auf $^2/_3$ verkleinerte Photographien von Zeichnungen der Serie einer vom Schnitt etwas schräg getroffenen Drüse des Schleimhautrandes eines Rectumcarcinoms (32-jähr. Mann). Ganz isolierte und zirkumskripte Umwandlung des Drüsenepithels in Carcinomzellen an der Grenze vom unteren und mittleren Drittel der Drüse (*d*). Am Drüsenhals (Schnitt 48 und die vorhergehenden) ist der ursprüngliche Zellbelag bereits durch Carcinomepithel ersetzt. Der darauffolgende Abschnitt ist in den vorhergehenden (nicht gezeichneten) Schnitten absolut frei von Krebsepithel; die Becherzellen stehen etwas dichter als gewöhnlich. Auf Schnitt 51 (Schnitt 50 wurde nicht dargestellt, da hier die Veränderungen noch zu gering waren) tritt die Umwandlung des Epithels bereits deutlich hervor; an den folgenden Schnitten zeigt sich, daß die zum Teil leistenförmig gegen das Lumen vorspringende Epithelwucherung hauptsächlich die eine Seite der Drüse einnimmt, den Fundus aber noch frei läßt, der von Becherzellen gebildet wird (Schnitt 64 bei f) und auf den folgenden Schnitten verschwindet. Nirgends besteht ein Zusammenhang mit den nebenan liegenden Krebskörpern.

Zeiss Zeichenapparat, Schnitt 48 und 49; Leitz Ok. 4, Obj. 3; Schnitt 51—63: Leitz Ok. 1, Obj. 7; Schnitt 64: Leitz Ok. 2, Obj. 3. (Frau Geisberg-Kietz del.)

XII.

Herr Sticker-Berlin.

Manuskript nicht eingegangen.

Diskussion zu den Vorträgen II—XII:

Herr Sticker: Als Ehrlich seine Beobachtungen bei Mäusen und ich meine bei Hunden veröffentlichten, daß bei Vorhandensein eines primären Impftumors eine zweite Impfung vielfach negativ verlief, wurden bald von Michaelis, Lewin, später auch von Hertwig und Pott entgegengesetzte Resultate mitgeteilt. Damit sind natürlich unsere hundertfältigen Beobachtungen nicht beseitigt, und der von Ehrlich gegebenen Erklärung, daß es sich um eine athreptische Immunität handelt, schließe ich mich um so mehr an, als ich mich selbst überzeugt habe, daß eine Antikörperimmunität, wie ich sie zuerst annahm, nicht vorliegen kann. Daß andere Forscher diese athreptische Immunität nicht beobachtet, kann nur an der Verschiedenheit des Geschwulstmateriales liegen, wie dies auch Ehrlich hervorhob, nicht aber an der Impfmethode.

Herr Gierke: Die verschiedenen Resultate, die in dem Frankfurter und dem Londoner Krebsinstitut bei Nachimpfung tumortragender Mäuse erzielt wurden, können nicht allein auf der verschiedenen Virulenz der verwendeten Geschwülste beruhen. Denn wenn meine Untersuchungen auch von den weniger virulenten hämorrhagischen Tumoren ihren Ausgang nahmen, so wurden die Resultate auch an virulenten Formen nachgeprüft, die in vielen Serien maximale Ausbeute und hohe Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen. Auch bei diesen ging die Nachimpfung bei Tumortieren in höherem Maße als bei Kontrolltieren an. Liegen die Unterschiede in biologischen Verschiedenheiten der Tumoren, die aber in höherer oder geringerer Virulenz nicht allein begründet sein können, oder in der angewandten Methode? Es ist möglich, daß durch große Anfangsdosen aktive Immunität erzielt wird, die zwar gegen den schon wachsenden Tumor nicht wirksam ist und sich doch gegen das Anwachsen der Nachimpfung richtet. So hat Bashford Tumormäuse gegen eine Nachimpfung aktiv immunisieren können.

Herr Apolant: Herr Geheimrat Ehrlich, der durch seine unaufschiebbare Abreise leider am Erscheinen verhindert ist, hat heute morgen vergessen, eine Anzahl Tafeln herumzugeben, die die von Herrn Gierke angeführte Erklärung für die Differenz seiner und dieser Doppelimpfungsresultate direkt widerlegen. Da bereits Borrel, der in einer vor mehreren Monaten erschienenen Arbeit die Ehrlichschen Resultate bestätigen konnte, wenn er sich der Breiimpfung bediente, sie dagegen bei Stückchenimpfung vermißte, die Differenz mit einer bei der Breiimpfung möglichen aktiven Immunität deuten zu müssen glaubte, so haben wir sofort in größerem Umfange die Versuche wiederholt, indem wir die Tiere mit Stückchen vor- und mit Brei nachimpften. Ich zeige Ihnen hier die Resultate, die überall ziffernmäßig (Gewicht der Tumoren) angegeben sind. Sie werden daraus ersehen, daß überall ein deutlich athreptischer Einfluß bemerkbar ist, da das Gewicht der Kontrolltiere durchschnittlich dreimal so groß ist als das der nachgeimpften. Daraus geht jedenfalls mit Sicherheit hervor, daß die von Ehrlich als Athrepsie gedeutete Erscheinung auf keinen Fall mit aktiver Immunität erklärt werden kann [1]).

Herr Sternberg: Ich möchte nur zu jenen Ausführungen Herrn Albrechts das Wort ergreifen, welche sich auf die Hodentumoren beziehen, und auf die Frage des Sarkocarcinoms, das ja plötzlich auffallend häufig geworden zu sein scheint, nicht eingehen. Albrecht faßt erfreulicherweise die Entstehung der syncytialen Massen in diesen Geschwülsten in der gleichen Weise auf wie ich, sieht aber in dem Entstehen dieser Bildungen den Ausdruck eines malignen Wachstums, eine sarkomatöse Komponente. Darin weiche ich von Albrecht ab, ebenso auch in der Deutung der fraglichen Geschwülste. Ich muß dieselben nach wie vor als peritheliale Sarkome bezeichnen und an meiner Deutung der syncytialen Klumpen festhalten, kann daher auch nicht von Sarkocarcinom reden. Ich möchte daran erinnern, daß Mönckeberg in jüngster Zeit 3 Fälle in gleicher Weise erklärte, daß auch Risel neuerdings sich bezüglich gewisser Fälle dieser Erklärung anschließt.

---

1) Diese Diskussionsbemerkung erledigt sich dadurch, daß in dem ausführlich veröffentlichten Vortrag von Herrn Geheimrat Ehrlich der hier berührte Gegenstand eine eingehende Besprechung erfahren hat.

Herr Lewin: Bei meinem sehr virulenten Rattentumor habe ich die Erscheinung der Athrepsie nicht beobachtet. Ich werde jedoch nach den heutigen Ausführungen von Ehrlich und Apolant deren neue Versuchsanordnung nachahmen und prüfen.

Herr Schmorl: Herr Ehrlich hat darauf hingewiesen, daß bei simultaner oder succedaner Impfung von Carcinom oder Sarkom eine Wachstumsbeeinflussung der verimpften Tumoren in dem Sinne eintritt, daß der sarkomatöse Tumor das Uebergewicht bekommt. Beim Menschen scheint eine derartige gegenseitige Beeinflussung nicht vorzukommen. Fälle, bei denen beim Menschen gleichzeitig ein Carcinom und ein Sarkom an getrennten Körperstellen vorkommt, sind ja immerhin selten. Ich möchte mir daher erlauben, kurz zwei Fälle zu erwähnen, bei denen je ein Carcinom und ein Sarkom vorhanden war und eine gegenseitige Wachstumsbeeinflussung der Tumoren nicht zu beobachten war. Der eine Fall betrifft eine ältere Frau, bei deren Sektion in Leber und Lunge multipe Metastasen eines Melanosarkoms vorhanden waren, das von einem durch Röntgenstrahlen entfernten Pigmentnaevus seinen Ausgang genommen hatte, daneben fand sich ein Magencarcinom, welches ebenfalls Metastasen in Leber und Lunge gesetzt hatte, die weder an Zahl noch Größe hinter denen des Melanosarkoms zurückstanden. Der Farbenunterschied, den die Geschwulstmetastasen aufwiesen, ließen die Verhältnisse schon bei der makroskopischen Betrachtung auf das deutlichste erkennen und abschätzen. Bei dem anderen Fall lag ein Carcinom des Uterus und ein Lymphosarkom des linken Ovariums vor. Beide Geschwülste hatten annähernd gleichgroße und gleich zahlreiche Knoten in der Leber gesetzt.

Da sich in neuerer Zeit die Beobachtungen über das Vorkommen von malignen Tumoren bei Tieren häufen, so möchte ich mir erlauben, einige diesbezügliche Mitteilungen zu machen und zwar einmal über einen walnußgroßen, in der Mamma sitzenden Tumor der Ratte, der sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Fibroadenom erwies und nicht transplantabel war, und ferner auf einen Tumor in den beiden Lungen eines nachweislich 17 Jahre alten Kanarienvogels, der in jeder der beiden Lungen die Größe eines Kirschkernes erreichte und die Struktur eines großzelligen alveolären Sarkoms darbot. Da die Vogelleiche schon in etwas faulem Zustande in meine Hände kam, habe ich von Transplantation abgesehen.

Herr Gierke: Nach den Ergänzungen von Herrn Apolant zu dem Vortrage von Herrn Ehrlich glaube ich auch nicht mehr, daß die Differenzen bei der Nachimpfung tumortragender Mäuse auf einer Verschiedenheit der Methode beruhen können. Die Unterschiede müssen vielmehr in den benutzten Tumoren liegen. Dann gibt es eben virulente Tumoren, die einen wachstumshemmenden, andere nicht weniger virulente, die eher einen wachstumsfördernden Einfluß auf Nachimpfungen ausüben. Es wäre interessant festzustellen, welche Tumorarten diese, welche jene Wirkung haben. Die Virulenz allein, d. h. maximale Ausbeute und starke Wachstumsgeschwindigkeit entscheidet nicht; wir müssen hier noch unbekannte biologische Unterschiede annehmen.

Herr Thorel: Ich möchte an Herrn Apolant die Frage richten, wie denn unter dem Gesichtspunkt der athreptischen Immunität Fälle zu erklären sind, wo, wie in dem vorliegenden, dessen Präparat ich Ihnen herumgebe, während des Wachstums eines Spontantumors (in der Aftergegend) mit

einstmal an einer anderen Stelle (am Hals) eine andere gleich rasch wachsende Spontangeschwulst entsteht, da die Möglichkeit einer Entstehung des zweiten Tumors als Metastase des ersten bei dem differenten histologischen Charakter der beiden Geschwülste wohl ausgeschlossen ist.

Herr Marchand: Mit Rücksicht auf die heute mehrfach erwähnte Umwandlung von epithelialen Zellen in spindelförmige Sarkomzellen möchte ich auf gewisse Verhältnisse bei malignen Nebennierentumoren der Niere hinweisen, bei denen besonders in Metastasen gelegentlich Spindelzellensarkomformen auftreten, die einige vom Stroma herleiten. Ich habe früher schon in einem solchen Falle die Vorstellung gehabt, daß die Spindelzellen von den Nebennierenzellen herstammen. In einem neueren Fall hat Dr. Loening in Leipzig meiner Ansicht nach zweifellos diese Umwandlung nachweisen können. Ich will damit nicht eine Umwandlung der Epithelzellen in Bindegewebszellen behaupten — Fibrillenbildung ließ sich in den Spindelzellen nicht erkennen — und will auch nicht darauf eingehen, wie weit sich dies auf die Transplantationstumoren der Mäuse anwenden läßt, möchte nur darauf hinweisen, daß das mikroskopische Bild der Spindelzellensarkome noch nicht ohne weiteres eine Entstehung aus epithelialen Zellen ausschließt.

Herr Rob. Meyer: Herr Lubarsch gebrauchte ein Wort v. Hansemanns, von dem Phantom der ersten Carcinomentstehung; das destruierende Wachstum ist Folge einer besonderen Zelldisposition, deren Verständnis uns aus der histologischen Betrachtung freilich nicht klar werden kann, aber etwas anders steht es um die praktische Entscheidung, ob ein beginnendes Carcinom vorliegt. Dieses können wir auch ohne bestehende Destruktion zuweilen erkennen. Ich erwähne nur kurz das maligne Adenom des Uterus, ferner einen von mir beobachteten Fall von Wucherung des Follikelepithels im Ovarium von einer so charakteristischen Art, wie sie mir nur in malignen Tumoren des Ovarium bekannt ist. In einem Mammatumor, den ich in Serienschnitten untersuchte, fand ich ebenfalls ohne jede Heterotopie, ausschließlich in den Milchdrüsenkanälen eine Epithelwucherung multizentrisch von den ersten Anfängen bis zu Komplexen, die jeder als Carcinom anerkennen wird; bemerkenswert ist, daß etwa 1 Jahr vorher ein deutliches Carcinom der anderen Mamma bei der Frau exstirpiert wurde, welche jetzt wiederum 1 Jahr nach der zweiten Operation noch rezidivfrei ist. — Ich habe mich noch kürzlich an anderer Stelle in demselben Sinne wie Herr Versé ausgesprochen und stimme ihm völlig bei darin, daß Carcinom ohne vorherige Verlagerung an Ort und Stelle carcinomatös werden kann, und zwar multizentrisch gleichzeitig und allmählich. Nur ist im Einzelfall die Deutung der Präparate sehr schwierig.

Was nun die Deutung und Klassifizierung der Tumoren, besonders des Carcinosarkoms betrifft, so ist die Spindelzellform der Carcinomzellen kein Grund, von Carcinoma sarkomatodes zu sprechen. Die Spindelzellform beweist ebensowenig wie die diffuse Verbreitung des Carcinoms etwas für eine Umwandlung in Sarkom; dies ist übrigens beides etwas recht Häufiges. Auch das normale, nicht maligne wachsende Epithel nimmt gelegentlich Spindelzellform an und kann durchaus bindegewebig aussehen, besonders wenn die Zellen in bindegewebigen Teilen isoliert eingebettet sind. Besonders betone ich Herrn Albrecht gegenüber, daß normale Chorionzellen sehr häufig Spindelzellform annehmen und durchaus bindegewebig aussehen. Das gleiche kommt oftmals vor, wenn beliebige Epithelien im Granu-

lationsgewebe wachsen. Die Bildung von Bindegewebsfibrillen oder Intercellularsubstanz habe ich in solchen Fällen ebensowenig nachweisen können wie Herr Marchand in den Carcinomen. Die Bindegewebsfasern in dem diffus wachsenden sarkomähnlichen Carcinom deute ich als Reste des verdrängten und zerstörten Gewebes, in welchem das Carcinom wuchert.

Doppelgesichtige Tumoren entstehen auf verschiedene Weise. Am allerhäufigsten handelt es sich um Carcinome, welche durch diffuses Wachstum manchmal Sarkom vortäuschen. Zweitens in weniger häufigen Fällen nehmen Sarkome eine alveoläre Form an und die Zellen eine epithelähnliche Form; in beiden Fällen liegt also kein Doppeltumor vor. Ein wirkliches Carcinosarkom im Doppeltumor aus zwei Komponenten ist sehr selten, ich besitze davon 3 Fälle. Um der von Herrn Sternberg prophezeiten Aera des Carcinosarkoms vorzubeugen, will ich sogleich sagen, daß solche Tumoren meist nur vorgetäuscht werden durch eine starke reaktive Wucherung des Bindegewebes im befallenen Organ und dann besonders durch die diffuse Carcinomwucherung in den Saftspalten.

Herr Löwenstein: Es ist mir mit Scharlachölinjektion nach B. Fischer gelungen, in der Parotis von Kaninchen atypische Epithelwucherungen hervorzurufen, die netzförmig angeordnet sind und in denen die kubischen Epithelien in Spindelformen übergehen, die von den gleichzeitig wuchernden Bindegewebszellen mit den gewöhnlichen Färbemethoden an manchen Stellen nicht zu unterscheiden sind. Aber dabei handelt es sich durchaus nicht um einen Uebergang der einen Zellart in die andere. Ich werde darüber ausführlich demnächst berichten.

Herr Saltykow: Ich habe in der Harnblase einen ähnlichen Tumor gesehen, wie der von Herrn Herxheimer beschriebene, mit dem Unterschied, daß es sich statt um Sarkom um ein malignes Myom handelte. Die spärlichen epithelialen Bestandteile mußte ich eher für gutartige embryonale Einlagerungen, als für Carcinomreste halten. Ich möchte ferner auf zwei weitere Möglichkeiten der Entstehung scheinbarer Mischgeschwülste hinweisen: einmal kann es sich um zwei ineinander wachsende Geschwülste handeln, wie ich dies für die Schilddrüse beschrieben habe, andererseits können die Zellen des Carcinoms sarkomähnlich werden. Die Spindelform der Carcinomzellen habe ich bei Haut-, Portio- und Mammatumoren gesehen. In einem Schilddrüsencarcinom, welches ich seinerzeit beschrieb, waren die Carcinomzellen nicht nur zu Spindelzellen, sondern auch zu Rundzellen und Riesenzellen geworden. Ich will damit aber nicht in Abrede stellen, daß auch echte Carcinosarkome vorkommen können.

Herr Lubarsch hat erwähnt, daß die Nierencarcinome sämtlich aus Nebennierenverlagerungen entstehen. Wenn ich von den strittigen gewöhnlichen Nierencarcinomen absehe, so besitze ich drei Nierencarcinome ungewöhnlicher Art, an welchen die Entstehung aus Nierengewebe nachweisbar ist.

Was die Definition des Carcinoms durch Herrn Lubarsch anbelangt, so glaube ich, daß wir in der Praxis oft gezwungen sind, aus der Untersuchung von Stücken des Carcinomgewebes allein die Diagnose zu stellen.

Herr Lubarsch: Ich möchte zunächst zu den aufgestellten Präparaten von Herrn Lewin und Apolant über die Sarkomentwicklung in Carcinomen einige Bemerkungen machen. In den Präparaten von Herrn Lewin sind eine ganze Anzahl von Stellen bereits als Sarkom oder beginnende

sarkomatöse Umwandlung eingestellt, in denen sicher davon noch keine Rede sein kann, sondern es sich nur um Veränderungen der Krebszellen (rundzelliges und spindeliges Stadium derselben) handelt, dabei aber der alveoläre Bau und das von v. Hansemann mit Recht als wesentlichstes Charakteristikum der Epithelien bezeichnete Zusammenlagern ohne Zwischensubstanz durchaus erhalten ist. Selbst diejenigen Präparate von Herrn Lewin, die als Endstadien der Sarkomentwicklung eingestellt sind, sind histologisch wenig charakteristisch, und man müßte die ganze Sarkomentwicklung in dem Rattenkrebs bezweifeln, wenn nicht die Angabe vorläge, daß sich im späteren Verlauf der epithelfreie Tumor durch zahlreiche Generationen als bindegewebiges Blastom hätte übertragen lassen.

Auch in Herrn Apolants Präparaten sind die von ihm erwähnten Partien, in denen die Krebszellen ausgesprochen spindeligen Charakter angenommen haben, sicher nicht als Uebergänge zum Sarkom zu deuten. Solche Veränderungen sieht man ja ungemein häufig in Carcinomen von Menschen, besonders auch in Plattenepithelkrebsen; das Abweichende bei den Mäusekrebsen Apolants ist höchstens die mit der Zellveränderung verbundene Auflösung der Krebsstruktur und die Reduktion des Stromas, doch kann man sich bei stärkerer Vergrößerung davon überzeugen, daß immer noch bindegewebiges und Gefäßstroma vorhanden ist. — Ich möchte hieran anschließend davor warnen, sich von den Ausnahmefällen der experimentellen Mäuse- und Rattenkrebsforschung hypnotisieren zu lassen und jetzt überall Carcinosarkome zu sehen oder gar mit Herrn Apolant die Hypothese auszusprechen, daß das Endstadium eines jeden Carcinoms ein Sarkom sei oder jedes reine Sarkom als Carcinom beginne. — Wir müssen doch auf diesem Gebiete recht vorsichtig und kritisch sein und nicht bei größerem Zellreichtum des Geschwulststromas sofort von einem Sarkom sprechen. Daß bei der Ausbreitung und dem Wachstum der Carcinome auch die bindegewebigen Teile des befallenen Organes in starke Wucherung geraten können, ist ja längst bekannt: ich erinnere nur an v. Recklinghausens osteoplastisches Carcinom und weise darauf hin, daß ich schon vor 10 Jahren ein desmoplastisches und myoplastisches Carcinom unterschieden habe, in dem das Stroma ungemein zellreich und sarkomähnlich wird; aber solange nicht dieser zellreiche Stromaanteil zu einem selbständigen Wachstum gelangt, darf man nicht von Sarkom reden. Daß sich tatsächlich an diese ungewöhnlich starke Stromawucherung eine Sarkomentwicklung anschließen kann, haben ja die Beobachtungen Ehrlich-Apolants und vor allem die höchst interessanten Mitteilungen Schmorls gezeigt; aber wir müssen doch vorläufig daran festhalten, daß es sich hierbei um recht seltne Ausnahmen handelt. — Ein Wort auch noch zur Athrepsiefrage. Mir scheint doch, als ob sich der Standpunkt Ehrlichs hier etwas verschoben hat und jedenfalls nur von einer recht relativen Athrepsie gesprochen werden darf. Denn es muß ja auch von Herrn Apolant zugegeben werden, daß selbst bei sehr rasch und mächtig wachsenden Mäusekrebsen eine zweite Impfung angehen kann und nur das Wachstum ein geringeres ist. Sicher dürfen wir aber auch hier nicht die Erfahrungen der Mäusecarcinome ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Manche Beobachtungen könnten zwar im Sinne der Athrepsie gedeutet werden, so z. B. die Tatsache, daß mitunter bei besonders mächtiger Entwicklung des Primärkrebses Metastasen ausbleiben, während bei geringer Entwicklung oder gar Rückbildung eines primären Krebes die Metastasenbildung besonders großartig sein kann. Auf der anderen Seite kennen wir aber auch Fälle, in denen sowohl Primärtumor wie Metastasen zu mächtigstem Wachstum ge-

langen und auch ein außerordentlicher Reichtum von Metastasen vorhanden ist. Solche Fälle sind mit der Athrepsiehypothese schwer vereinbar, wenn man nicht zugleich noch annehmen will, daß die Carcinomzellen bereits ein Minimum von Nährstoffen zum Wachstum verwerten können.

Herr Albrecht: Herrn Sternberg gegenüber bemerke ich, daß für mich der Umstand als das Wesentliche erscheint, daß die in Rede stehenden Hodentumoren epithelialer Abstammung sind[1]). Ich sehe in den Epithelien das wesentliche Agens, welches auf die Bindesubstanzen biologisch einwirkt. Diese Einwirkung kann sehr verschieden sein; ich spreche zunächst von sarkomatös in rein histologischem Sinne; und es gibt in den Graden fließende Uebergänge. Ich halte es für möglich, daß die sarkomatöse Komponente in echt maligner Weise auftritt und mit in Metastasen transportiert wird. — Was die normale Eieinbettung bei sehr jungen menschlichen Eiern betrifft, so spricht daran nichts dagegen, in sehr jungen Stadien Syncytienbildung aus Bindesubstanz anzunehmen. Ich bin auch von der Bindesubstanzbeteiligung an der Bildung der Zellsäulen in gewissen Stadien wenigstens überzeugt, und meine Untersuchungen über das Fibrinoid stützen diese Annahme. In der Umlagerungszone mischen sich eben Trophoblast und deciduale Elemente so, daß wir dies Verhalten mit ähnlichen Verhältnissen gewisser Tumoren vergleichen können.

Herr Henke: Auch nach meinen fortgesetzten Studien über Mäusetumoren halte ich diese für Carcinome, aber für solche von besonderer Art, gegenüber dem menschlichen Krebs. — Bei einer Maus habe ich kürzlich eine makroskopische Metastase gesehen, die histologisch adenomatös aussah, während der Haupttumor ein cystisches papilläres Carcinom war. Dies als biologischen Rückschlag zu bezeichnen, wie Apolant will, ist wohl nicht sicher berechtigt. Denn die malignen Adenome können biologisch sehr bösartige sein, auch beim Menschen, z. B. an der Schilddrüse. — Im ganzen freue ich mich besonders aus dem Referat des Herrn Kollegen Lubarsch zu ersehen, daß die Meinungen, wie ich das früher in Uebereinstimmung mit Ziegler ausgesprochen habe, sich dahin zu klären scheinen, daß man für die Genese der Carcinome verschiedene Ursachen statuiert.

Herr Marchand: Auf die Bedeutung der Chorionepitheliom-artigen Hodengeschwülste möchte ich hier nicht eingehen; manches ist dabei noch nicht hinreichend geklärt; nur möchte ich hervorheben, daß das Vorkommen von syncytialen Elementen in unmittelbarem Anschluß an Zylinderepithel doch zweifellos nachgewiesen ist (Risel). In Bezug auf die syncytialen Bestandteile bei dem eigentlichen Chorionepitheliom muß ich an der epithelialen Natur festhalten. Der Umstand, daß es oft sehr schwer ist, die zwischen den verschiedensten Gewebsbestandteilen, Muskelfasern, Deciduazellen, Gefäßendothel auftretenden Elemente ihrer Natur nach richtig zu erkennen, hat ja gerade die vielen Irrtümer bei der Beurteilung dieser Geschwülste hervorgerufen; geht man aber von dem Ausgangsgewebe aus, so kann man sich mit größter Deutlichkeit davon überzeugen, daß das Epithel noch erhaltener Zottenreste Langhanssche Zellen und Syncytiummassen in unmittelbarem Zusammenhang miteinander liefert und daß — wenigstens in den typischen

1) Ich kann sie aus dem Grunde allein nicht als „peritheliale Sarkome“ bezeichnen, weil sich die Zellen „perithelial“ um Kapillaren ordnen, das kommt eben bei sehr vielen Carcinomen vor.

Fällen — beide Formen in derselben innigen Verbindung auch in den Metastasen auftreten. Wir wissen, daß Syncytien auch von anderen Gewebsbestandteilen, Drüsenepithelien, Endothelzellen u. s. w. gebildet werden können; die Verwechselung der epithelialen Syncytien mit etwaigen anderen ähnlichen Formen muß eben vermieden werden. Auf die entwicklungsgeschichtliche Frage der ersten Entstehung des embryonalen Syncytium will ich hier nicht eingehen und nur bemerken, das ich die Herkunft des Syncytium von der Zellschicht der Zotten — oder vielleicht richtiger die gemeinsame Entstehung beider — für gesichert halte.

Herr Lewin: Die Diagnose Sarkom bei den von mir beobachteten Geschwülsten ist zuerst deswegen bezweifelt worden, weil nach Ansicht von verschiedenen Herren zwischen den Zellen sehr reichlich Intercellularsubstanz war, so daß zuerst bindegewebige Wucherungen angenommen wurden. Auch ist nicht einzusehen, warum Epithel, ohne daß ein Wachstumshindernis besteht, jetzt durch ein Jahr als Spindellzellen wächst.

Herr Beneke: Ich habe Gelegenheit gehabt, ein Carcinom mit sarkomatösem Stroma vom Oberkiefer zu beobachten; das Stroma, reich an Riesenzellen, überwog quantitativ die epitheliale Wucherung stark und schien stellenweise direkt in diese überzugehen. Einige Monate später wurde der Tumor im ganzen exstirpiert; die diesmalige Untersuchung ergab nur ein einfaches Carcinom, dessen Stroma nicht über das gewöhnliche Maß hinaus gewuchert war. Im Gegensatz zu der bisher in der Diskussion hervorgetretenen Ansicht, daß das Sarkom regelmäßig das Carcinom überwuchere, glaube ich für meinen Fall das Umgekehrte annehmen zu dürfen.

Ich begrüße es mit Befriedigung, daß der biologische Charakter der Krebszellerkrankung von allen Seiten anerkannt worden ist. Um so mehr müßten aber auch für die Genese der Carcinome die Grundbedingungen der Entwicklungsmechanik herangezogen werden, denen die normalen Epithelien ihre Existenz und Eigenart verdanken. Jede Epithelzelle steht in Korrelation zu den anstoßenden Epithelien, zu den zugehörigen Stromaelementen, zum Gesamtorganismus. Ich halte es für einen großen Nachteil, daß durch das Ribbertsche Schlagwort vom „Wachstum aus sich heraus" diese dreifache Grundlage der Biologie der Epithelien in den Hintergrund gedrängt worden ist. Ein Carcinom wächst meines Erachtens weder ausschließlich „aus sich heraus", noch läßt es sich genetisch „aus sich heraus" verstehen. Die Uebergänge an den Randpartien kleiner Carcinome, welche ich für das Studium der Carcinomgenese noch immer für wichtig halte, haben mich in sehr vielen Fällen zu der Ueberzeugung geführt, daß eine „Nachbarinfektion" in Virchows Sinne besteht: die Carcinomzellen gehen meines Erachtens durch allmähliche Uebergänge in die normalen über, eine bestimmte Zone befindet sich wohl in einem labilen Zustand, von dem angenommen werden darf, daß er das Vorstadium der carcinomatösen Wucherung selbst ist, welche an der betreffenden Stelle vielleicht schon nach einigen Tagen eingesetzt haben würde. Weiterhin darf die Veränderung des Bindegewebes unterhalb beginnender Carcinome wohl nicht zu einseitig als „entzündlich" aufgefaßt werden. Ich möchte darauf hinweisen, daß derartige Wucherungen und Infiltrate bei der Entwicklung embryonaler Drüsen in ganz gleicher Weise vorkommen, wie ich es z. B. für die Mammaanlage erwiesen habe (Orths Festschrift); derartige Umformungen sind reziproke, auf einfachen, von Gewebe zu Gewebe ausstrahlenden Wachstumsreizen beruhende Vorgänge.

Auf die dritte Beziehung der Epithelien, nämlich zum Gesamtorganismus, möchte ich hier nicht eingehen, beklage es aber, daß in Herrn Lubarschs Referat das Wort „Disposition" überhaupt nicht genannt worden ist, so wichtig doch gerade die konstitutionellen Verhältnisse, wie auch aus den Mäusecarcinomerfahrungen hervorgeht, für die Genese der Carcinome sind.

Herr Gierke: Ich möchte Herrn Henke gegenüber betonen, daß Lymphdrüsenmetastasen bei Mäusen zwar selten sind, aber doch gelegentlich vorkommen. Ich habe in London mehrere Fälle gesehen und ein solches Präparat auch in meiner letzten Arbeit abgebildet. Auch in dieser Hinsicht sind zwischen Mäuse- und Menschenkrebsen nur quantitative, keine qualitativen, prinzipiellen Verschiedenheiten vorhanden.

Herr Orth: Ich möchte zunächst eine allgemeine Bemerkung machen: Wir haben zwei ganz verschiedene Dinge behandelt: die Mäusekrebse und die menschlichen Krebse. Die Mitteilungen über die Mäusekrebse haben die Genese der Krebse kaum berücksichtigt, sondern schließlich ist die Genese der Sarkome in den Vordergrund getreten, im übrigen war nur von der Genese der sekundären Krebse die Rede, nicht von der Genese der Primärtumoren, und soweit diese berücksichtigt wurde, hat sie meines Erachtens eher eine Komplikation erfahren, indem die Herren, besonders Herr Thorel, scharf zwischen Adenom und Carcinom unterschieden haben. Damit sind ätiologisch 2 Unbekannte eingeführt, denn wir müssen nun fragen, warum entsteht ein Adenom, warum wird aus dem Adenom ein Carcinom. Ich meine, auch das Adenomstadium gehört schon zum Krebs hinzu, wie besonders daraus hervorgeht, daß im Laufe der Generationen der adenomatöse Bau wieder hervortreten kann. Hier kann es sich doch nur um einen adenomatösen Krebs handeln. Was die Frage der Genese der menschlichen Krebse betrifft, so möchte ich an das Reutersche Wort erinnern: Die Armut kommt von der Powertee. Ueber die kausale Genese ist kein Aufschluß gekommen, denn die Frage, warum tritt die Umwandlung der Darmepithelien in Krebszellen, warum das wurzelförmige Wachstum ein, ist nicht geklärt worden.

Dann berühre ich noch die besondere Frage der Einwirkung von Geschwülsten auf Epithel der Nachbarschaft. Ich habe einen Schüler Untersuchungen über Glykogenbildung machen lassen, die ergeben haben, daß reichliche Glykogenbildung verbunden mit Zellenneubildung an der Haut, besonders auch an den Haarbälgen in der Nähe von pathologischen Gewebswucherungen vorkommt. Es handelt sich da um hypertrophische Wucherungen, welche durch verschiedene Neubildungen hervorgerufen werden können, auch durch Sarkome. Wenn man am Rande von Hautkrebsen Verdickung der Epidermis sieht, so darf man das nicht ohne weiteres als beginnende Krebswucherung ansehen, denn es könnte sich um solche hypertrophische Wucherungen handeln.

Zusatz bei der Korrektur. Die Schwierigkeiten in der Benennung würden wahrscheinlich sofort verschwinden, wenn mein früher gemachter Vorschlag angenommen würde, die Geschwülste, bei welchen die Krebszellen eine atypische Anordnung haben, Cancer zu nennen. Offenbar haben viele der Redner, wenn sie Krebs in Gegensatz zu Adenom stellten, solche Cancer gemeint, und jedem Mißverständnis wäre vorgebeugt gewesen, wenn sie statt Krebs, wozu ja auch eine adenomatöse Geschwulst gehören kann, Cancer gesagt hätten. Krebs ist eine generelle Bezeichnung, welche sowohl adenomatöse, als auch cancroide und canceröse Tumoren umfaßt, zwischen denen es Uebergänge gibt.

Herr Sticker: Der von Lubarsch aufgestellten These 2 kann ich insofern ohne weiteres beistimmen, als es sich meines Erachtens nur um ein Mißverstehen handelt. Bezüglich der für den Kliniker wichtigen Frage, ob die Krebskrankheit auch ektogenen Ursprung haben könne, stellte ich an Hand der Ergebnisse der experimentellen Forschung und gewissenhafter klinischer Beobachtungen den Satz auf, daß die Krebskrankheit in bestimmten Fällen auch auf Implantation, zwar nicht artfremder, aber körperfremder Zellen zurückzuführen sei, also auf eine Uebertragung von Individuum auf Individuum. Daß die Genese des Carcinoms, die Entstehung der Carcinomzelle damit nicht aufgeklärt ist, muß zugegeben werden, und Herr Lubarsch wird aus den Verhandlungen den Eindruck entnommen haben, daß die experimentelle Forschung diese Frage scharf ins Auge gefaßt hat und keineswegs ihr ausweichen will.

Herr Apolant (Schlußwort): Ich stimme Herrn Orth vollkommen darinbei, daß ein scharfer Gegensatz zwischen Adenom und Carcinom bei den Mäusetumoren nicht gezogen werden kann, und ich habe stets betont, daß wir es hier mit einer einheitlichen Geschwulstgruppe zu tun haben. Tatsache ist nur, daß junge Spontantumoren stets vorwiegend die Struktur des Adenoms zeigen und daß der carcinomatöse Bau sich immer erst sekundär ausbildet. Ich habe von jeher darauf hingewiesen, daß auch in den Impfgenerationen mannigfache strukturelle Variationen auftreten, die, wie nach den inzwischen gemachten Erfahrungen angenommen werden kann, vielleicht auf die verschiedene Resistenz der Wirtstiere zu beziehen sind. Wenn Herr Thorel jedoch aus diesen tausendfältig gemachten Erfahrungen den Schluß ziehen zu können glaubt, daß der von mir bei halbimmunen Tieren beschriebene Rückschlag in den adenomatösen Typus nichts mit der Immunisierung zu tun habe, so muß ich dem entschieden widersprechen. Denn, meine Herren, es handelt sich hier um eine Geschwulst, die in über 50 Generationen als Carcinoma solidum reticulatum mit einer nur gelegentlich und nur hier und da auftretenden Neigung zu acinösem Wachstum gezüchtet worden ist. Wenn sich nun plötzlich diese Struktur bei einem halbimmunen Tier so vollkommen ändert, daß die Stranganordnung ganz schwindet und einer rein acinösen Anordnung weicht, was ich sonst nie beobachtet habe, so dürfte an einem kausalen Zusammenhange zwischen partieller Immunität und der Strukturveränderung nicht zu zweifeln sein.

Aus den heutigen Ausführungen von Herrn Lubarsch muß ich leider entnehmen, hinsichtlich der Sarkomentwicklung falsch verstanden zu sein. Ich habe ausdrücklich betont, zwei verschiedene Prozesse beobachtet zu haben, nämlich 1) die Entwicklung eines Sarkoms aus dem Krebsstroma, und 2) eine eigentümliche Gestaltsveränderung der Carcinomzellen, die ich durchaus Anstand nehme im Sinne einer Sarkomentwicklung zu deuten. Hier wird hoffentlich die weitere Beobachtung Klarheit schaffen.

Bezüglich der Athrepsie bemerke ich, daß Herr Ehrlich schon in seiner ersten Publikation nur eine relative Athrepsie beschrieben hat. Denn, wie Sie aus den damals veröffentlichten Tabellen entnehmen können, ist in einigen, allerdings wenigen Fällen auch der nachgeimpfte Tumor zu einer aber immer geringeren Entwicklung gelangt. Wenn nach der Stückchenimpfung des ersten Tumors der zweite etwas besser wächst, so liegt dies im Sinne der Athrepsie daran, daß die Entwicklung eines Tumors nach Stückchenimpfung, wie wir in zahllosen Fällen beobachten konnten, wesentlich langsamer als nach Breiimpfung erfolgt, und daher athreptische Einflüsse hier weniger deutlich zur Erscheinung kommen. Gegen-

über den Bemerkungen von Herrn Schmorl bemerke ich, daß die Wachstumsintensität menschlicher Geschwülste viel zu gering ist, um eine athreptische Immunität erkennen zu lassen.

Für die von Herrn Beneke gemachte Beobachtung der Entwicklung eines Reincarcinoms aus einem Carcinoma sarcomatodes findet sich auch bei Tiertumoren ein Seitenstück in dem von Flexner beschriebenen Rattentumor, der sich ebenfalls aus einem Mischtumor in ein Reincarcinom umgebildet hat.

Bezüglich der von Herrn Gierke betonten Bedeutung der Rasse für den Erfolg der Transplantationen möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß diese Erscheinung offenbar auch von einer speziellen Eigenschaft der einzelnen Stämme abhängt, denn es kommen auch gelegentlich Ausnahmen vor. So ging ein von uns nach England und Amerika gesandter Stamm dort von Anfang an ebensogut an wie bei uns. Ferner konnten wir einen anderen auf grauen Mäusen gezüchteten Stamm mit dem gleichen Erfolg auch auf weiße übertragen.

Herr Lubarsch (Schlußwort): Zu den Ausführungen der Herren Orth und Beneke möchte ich zunächst folgendes bemerken: Es ist richtig, daß ich über die kausale Genese der Carcinome fast gar nichts gesagt habe, aber bei der Größe des Themas war das wohl kaum möglich. Ich habe schon bezüglich der formalen Genese ungebührlich lange sprechen müssen und ich fürchte, daß ich, wenn ich über die kausale mich dann noch ausführlich verbreitet hätte, dem Vorwurf nicht entgegen wäre, daß ich um so länger spräche, je weniger ich davon wisse. Deswegen habe ich mich auf kurze Andeutungen beschränkt, in denen ich aber gerade auch das gestreift habe, was Herr Beneke vermißt hat: die Dispositionsfrage. Denn ich habe ausdrücklich betont, daß neben der biologischen Veränderung der Epithelien die Abnahme der lokalen und allgemeinen Widerstände von ausschlaggebender Bedeutung seien, und das heißt doch wohl, wenn auch das Wort nicht gefallen ist, Anerkennung der Disposition, auf die ich von jeher großen Wert gelegt habe.

Was nun die Frage der Krebshistogenese anbetrifft, so scheint es mir wichtig, festzustellen, daß Herr Versé im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen gekommen ist wie ich, daß wir nämlich die Veränderungen in der Nachbarschaft der Carcinome zum Studium der Genese nicht entbehren können und daß hier auffällige Veränderungen in Gestalt und Wachstum der Epithelzellen vorhanden sind. Daß wir aber auf Grund des Vorkommens solider Epithelzapfen nicht ohne weiteres Krebs feststellen können, das möchte ich besonders Herrn Apolant gegenüber betonen. Den Schluß, daß das Mammacarcinom der Mäuse multizentrisch entsteht, aus dem Auftreten solider Epithelzapfen zwischen adenomatösen, acinösen Gängen zu ziehen, halte ich für ebensowenig berechtigt, wie von einer Umwandlung von Carcinom in Adenom zu sprechen, wenn bei weiteren Uebertragungen von Mäusecarcinomen unter besonderen Umständen wieder adenomatöse Struktur auftritt. Das sind ja aus der menschlichen Pathologie ganz und längst bekannte Tatsachen, daß nicht nur innerhalb eines und desselben Carcinoms solide und drüsige Epithelwucherungen vorkommen, sondern auch in den Metastasen eines Carcinoma solidum der Bau adenomatös sein kann und umgekehrt. Man kann nicht mal den Satz als allgemeingültigen hinstellen, daß derartige Unterschiede im Bau von der Wachstumsgeschwindigkeit abhängen. Das gilt nicht einmal mit Sicherheit von den Zellveränderungen. Ich komme damit auch auf die Einwürfe der Herren Rob. Meyer und

Saltykow, die meine Definition des Carcinoms als eines destruierend wachsenden Leptheliom bemängelt haben und das Carcinom schon vorher diagnostizieren wollen. Daß das Carcinom auch ein Stadium haben muß, in dem es noch nicht destruierend wächst, habe ich stets scharf hervorgehoben, und auch Herr Orth hat das ja heute Herrn Apolant gegenüber betont; aber was ich urgiere, ist, daß es in diesem Stadium bisher mit keiner, auch noch so feinen Methode morphologisch erkannt werden kann. Würde das der Fall sein, dann wären ja die Hauptschwierigkeiten für das Studium der Histogenese beseitigt. Aber niemand vermag Kriterien anzugeben, wodurch sich ein Carcinom im noch nicht destruierenden Stadium von einem anderen Epitheliom unterscheide; weder Zellveränderungen, noch Wachstumsart sind absolut ausschlaggebend. Deswegen diagnostiziere ich auch grundsätzlich niemals histologisch ein Carcinom, bevor ich nicht die sicheren und klaren Anzeichen destruierenden Wachstums habe. Ich weiß wohl, daß namentlich die Gynäkologen mehr verlangen und selber mehr leisten zu können glauben, und ich bezweifle auch nicht, daß man in einem nicht unerheblichen Prozentsatz der Fälle schon aus den noch nicht destruierendes Wachstum darbietenden Teilen eines Carcinoms die Diagnose mit einiger Wahrscheinlichkeit wird stellen können, aber das ist mehr Gefühlssache und kommt außerdem für die Frage nach Wesen und Definition des Carcinoms gar nicht in Betracht. — Wenn ich nun nochmals auf die Umwandlungen der Mäuse- und Rattencarcinome eingehe, so tue ich das, weil hier doch einige grundsätzliche Fragen noch zu erörtern sind. Speziell bei der Beobachtung Lewins von dem Uebergang eines Mammakrebses der Ratte in Cancroid und Sarkom kommen folgende Möglichkeiten in Betracht: 1) daß hier überhaupt von Anbeginn an abnorme, embryonale Zellen vorhanden waren, aus denen schon die erste Wucherung hervorging; 2) daß die Carcinomzellen die sämtlichen Eigenschaften der Mutterzellen der Mamma bewahrt und daher unter wechselnden Umständen bald Mammaepithelien, bald Epidermiszellen, bald Bindegewebszellen bilden könnten; 3) daß ein besonderer, eventuell belebter Stoff die benachbarten Zellen — Epidermisepithel und Bindegewebe — zu gleichartiger destruierender Wucherung anregte. Würden sich die Beobachtungen über diese Umwandlungen nur auf Mammacarcinome beziehen, so würde ich der zweiten Annahme den Vorzug geben, da tatsächlich die Mammazellen ursprünglich Epidermiszellen sind und nach Untersuchungen von Retterer und E. Kraus ja auch das Coriumbindegewebe von Epidermiszellen abstammt; aber angesichts der übrigen Beobachtungen, besonders der von Schmorl, ist doch die dritte Annahme die wahrscheinlichere. Ja, wenn man noch die merkwürdigen Beobachtungen Thorels über seine Krebsendemie und das förmlich mit gleicher Inkubationsdauer verlaufende Ausbrechen der Krebskrankheit bei den Mäusen hinzuzieht, muß man sagen, daß diese Tatsachen am einfachsten wohl durch die Annahme von Parasiten zu erklären wären.

Zum Schlusse möchte ich doch das Ergebnis unserer Debatte für nicht wertlos erklären. Ich glaube, daß es gelungen ist, manchen Schutt wegzuräumen und eine breitere Basis für die Geschwulstforschung zu gewinnen. In dieser Hinsicht begrüße ich es besonders, daß auch die experimentelle Krebsforschung von den verschiedensten Seiten in Angriff genommen ist und vor allem auch von den pathologischen Anatomen betrieben wird, die bei den gewonnenen Resultaten auch die Erfahrungen aus der menschlichen und vergleichenden Pathologie zu verwerten durch ihre Erfahrungen besonders berufen sind.

XIII.

Herr M. Löhlein-Leipzig:

Cystisch-papillärer Lungentumor.

Mit 3 Figuren im Text.

Die eigentümliche Bildung, die ich kurz besprechen möchte, wurde im Jahre 1903 bei der Sektion einer 69-jährigen Frau (S.-No. 570, 1903, des Pathologischen Instituts in Leipzig) gefunden und damals von mir untersucht. Ich verschob die Veröffentlichung des Befundes immer wieder in der Hoffnung auf Parallel- oder Vergleichsfälle. Inzwischen ist im vorigen Jahre von Helly[1]) eine fast vollkommen analoge Beobachtung mitgeteilt worden; wenn ich recht unterrichtet bin, ist dies der einzige bisher publizierte, dem meinen vollkommen analoge Fall.

Die betreffende Sektion hatte als wesentliche Todesursache eine tuberkulöse Pericarditis bei ausgedehnter Verkäsung und Anthrakose der peritrachealen und bronchialen Lymphdrüsen ergeben; außerdem bestand mäßiges Lungenemphysem und chronische linksseitige Pleuritis. Die Pleura der rechten Lunge war glatt; in der rechten Pleurahöhle fanden sich $1^1/_2$ l klarer Transsudatflüssigkeit; in der Spitze der rechten Lunge einige kreidige Knoten offenbar tuberkulöser Natur; die vorderen Ränder des rechten Oberlappens waren gebläht, der Mittellappen im Zustand der Kompressionsatelektase.

Der rechte Unterlappen (Demonstration des konservierten Präparates) ist knapp faustgroß; sein Parenchym fühlte sich im frischen Zustand in der Nähe des Hilus schlaff und zäh an; die größere untere Hälfte des Unterlappens wird von einer (im frischen Zustande) apfelgroßen, halbkugelig nach vorn und außen vorspringenden Partie von festerer Konsistenz eingenommen. Die Pleura ist frei von Auflagerungen, im Bereiche der festeren Konsistenz stärker gespannt, ganz glatt und hier viel ärmer an schwarzem Pigment als in der Umgebung. Beim Einschneiden in den „Tumor" — der Schnitt wurde senkrecht auf die stärkste Vorwölbung in der Richtung auf den Hilus zu geführt — quoll eine dicke geleeartige, durchscheinend blaß-gelbliche Schleimmasse hervor; ähnliche, etwas blutige Massen fanden sich in den größeren Bronchialästen, an denen übrigens weder Erweiterungen noch Verengerungen makroskopisch feststellbar waren.

Nach Herstellung einer glatten Schnittfläche am fixierten Präparat sieht man, daß der „Tumor" am größten Teil seines Umfanges scharf begrenzt erscheint; er besitzt einen größten Durchmesser von 6,7 cm, einen kleinsten von 2,5 cm und hebt sich durch seine hellere Farbe deutlich von der Umgebung ab. Auf seiner Schnittfläche sieht man einerseits — besonders in den zentralen Teilen — kleinere und größere verschiedengestaltige Partien von durchscheinender, glasiger Beschaffen-

1) Zeitschr. f. Heilk., Bd. 28.

räumen entsprechen; andererseits —
Gebildes — graugelbliche Partien mit
die aus bald dichteren, bald lockerer
bestehen. — Die Hiluslymphdrüsen
i von Geschwulsteinlagerungen. Als
in einem anderen Organ fanden

pischen Untersuchung fasse ich —
erten Präparate — kurz dahin zu-

inen in seinen verschiedenen Teilen
eränderten Abschnitt voll entwickelten
berall gleichmäßig wahrnehmbare Ab-
parenchym besteht in einer prallen
Alveolar- wie Bronchiallumina — mit

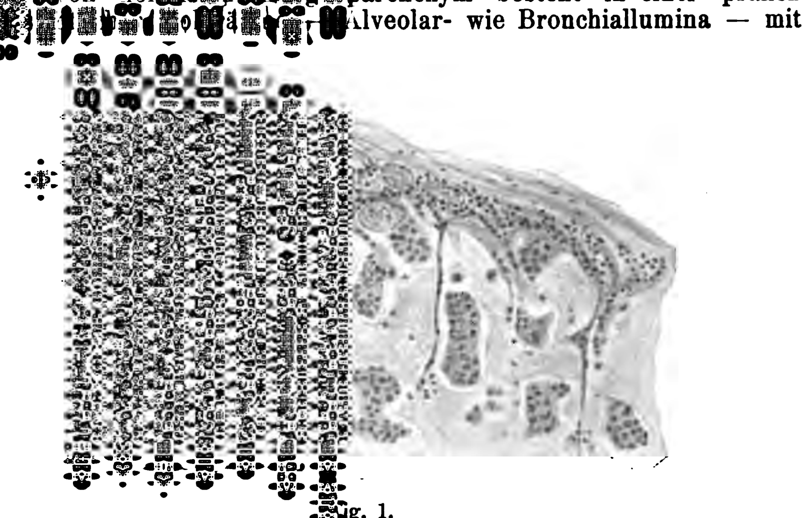


Fig. 1.

Tumors zeigen außer dieser Schleim-
mehr oder weniger hochgradig em-
Durch ausgedehnten Schwund von
an anderen Stellen — besonders im
Lunge zu — große, unregelmäßig
oft ganzen Lobuli entsprechen; die
essen (am Celloidinschnitt) bis 8 mm
Schleimfüllung erstreckt sich an den
n Stellen noch in die nächst gelegenen
hyms hinein, das sonst kollabiert ist
laren mit Blut aufweist.
sche Bild der verschiedenen Teile des
hiedenen Verhalten des Epithels einer-
seits.
Pleura gelegenen Abschnitten des
ems zeigen, sieht man in der über-
ganz der Norm entsprechend kleine,
bten Kernen. In einzelnen Alveolen
da kleinere und größere Gruppen von

aber auch oft unregelmäßiger
m oder ovalem, hellerem Kern
au-gelblich erscheinenden Teilen

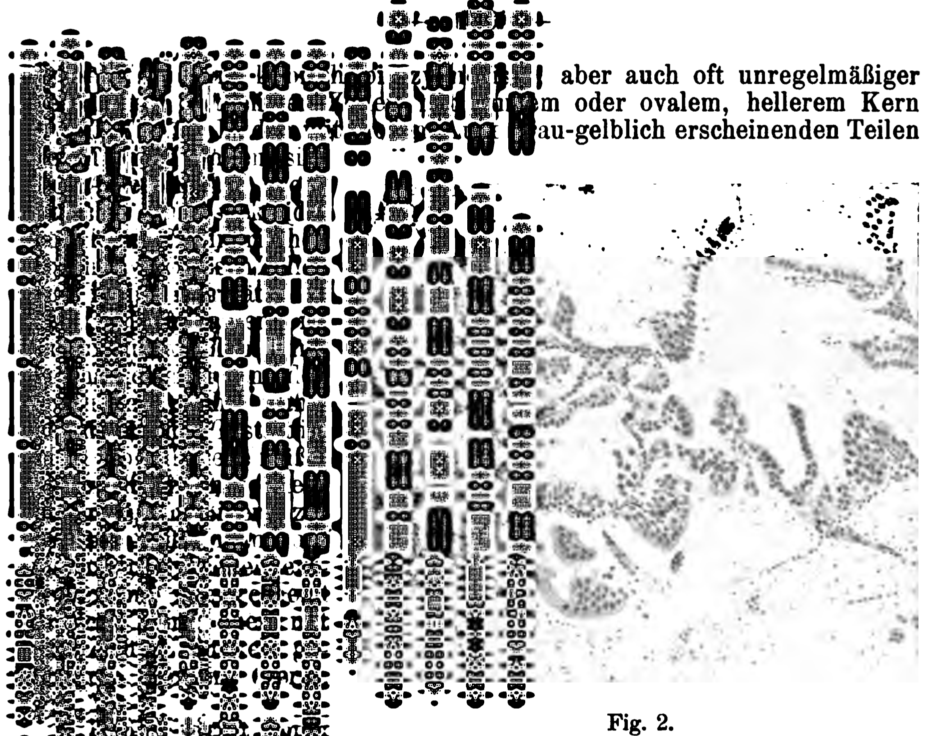


Fig. 2.

e von einer Alveolenwand oder
e dieser Gebilde sind wohl als
berzug zu deuten, dafür spricht
Fasern. Für andere, besonders
ntspringen, kann diese Deutung

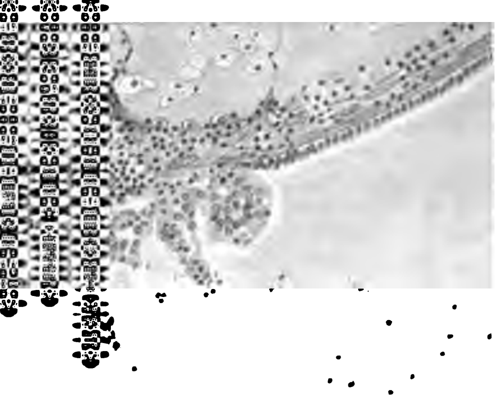


Fig. 3.

as mit kürzeren und längeren
Fig. 3). Das Lumen des Bron-
breiten Kommunikation in das-

jenige von dilatierten Alveolen über; zuweilen ist durch sehr hochgradigen Schwund von Alveolarsepten eine ganze Schnittfläche eines Lobulus in einen Schleimsee verwandelt, in den von der Bronchiolenwand bezw. vom Interlobularseptum aus Papillen hineinragen; es ist an solchen Stellen nicht zu entscheiden, wo die Bronchiolenwand aufhört, wo der Uebergang in das „respirierende" Parenchym statthat. Aus der Beschaffenheit der Wand des Bronchiolus läßt sich dies deshalb nicht schließen, weil wohlerhaltene Muskelfasern — offenbar infolge regressiver Veränderungen — nicht zu finden sind; hier und da findet man bräunliches Pigment, das wohl auf zugrunde gegangene Muskelfasern zurückzuführen ist. Knorpel findet sich nur in der Wand der größeren Bronchialäste; im Bereiche der Geschwulst sind nur einige kleine Knorpelplatten in Bronchiolenwänden näher dem Hilus nachzuweisen.

Die elastischen Fasern zeigen das gewöhnliche Verhalten. Die Alveolarsepta sind im größeren peripheren Anteil, soweit sie erhalten sind, nicht verändert. Nahe dem Hilus, wo die Arterien stark geschlängelt, die großen Gefäße und Bronchen von dicken Lagen sklerotischen Bindegewebes umgeben sind, finden sich vielfach auch sehr stark sklerotisch verdickte Interlobularsepta. Sie sind mit dem gleichen Epithel und ähnlichen Papillen besetzt, wie sie sich in den peripheren Teilen finden.

Staubpigment findet sich nirgends in den Alveolen, wohl aber in ziemlich reichlichen Häufchen im Zwischengewebe und speziell in den Lymphbahnen, die Bronchen und Arterien begleiten.

Die Uebereinstimmung dieser Beobachtung mit der von Helly mitgeteilten erscheint mir vollkommen bis auf eine wohl unwesentliche Einschränkung: Dort handelte es sich um multiple, hier um eine solitäre Tumorbildung. Im Vordergrunde des ganzen Bildes steht dort wie hier die geschwulstmäßige Wucherung des Epithels mit enormer Schleimproduktion. Man kann sich vorstellen, daß der Schwund der Alveolarsepten und die cystische Dilatation Folgezustände der übermäßigen Schleimbildung sind. Die Epithelwucherung ist in meinem Falle vielfach so lebhaft und so unregelmäßig, daß man an ihren malignen Charakter glauben könnte. Viele Stellen des Tumors erinnern lebhaft an Bilder, wie sie Kretschmer in einem Falle von primärem Lungencarcinom mit wahrscheinlichem Ausgang von den Alveolarepithelien beschrieben und abgebildet hat. Ein malignes Verhalten war aber in meinem Falle nicht nachweisbar.

Vielleicht steht Hellys und meiner Beobachtung eine ältere von Weichselbaum sehr nahe. Dieser deutete seinen Befund ursprünglich als Adenosarkom der Lunge, während Grawitz den Fall als „kongenitale Bronchiektasie" auffaßte.

Es bedarf kaum der Erwähnung, daß eine Bildungsanomalie im Sinne der von Grawitz u. a. beschriebenen „kongenitalen Bronchiektasie" oder des „cystischen fötalen Bronchialadenoms" nach Stoerk in meinem Falle nicht vorliegt; es handelt sich ja hier zweifellos um Veränderungen, die sich am vollentwickelten Lungengewebe abgespielt haben.

Denkbar wäre dagegen, daß die letzte Ursache des pathologischen Prozesses in einem Ausbleiben der Entfaltung des Parenchyms nach der Geburt zu suchen wäre, daß wir also das Endprodukt umschriebener „fötaler Atelektase" im Sinne von Heller und seinen Schülern vor uns hätten. Die Beschreibung, die Heller zusammenfassend von dem makroskopischen Befunde in einschlägigen Fällen gibt, trifft recht gut auf den meinigen zu; weniger gut auf den von Helly. Die mikro-

skopische Beschreibung Hellers läßt zwar — besonders hinsichtlich der von ihm betonten Wucherung der Bronchialknorpel — deutliche Unterschiede von meinem Befunde erkennen; doch sind diese nicht von hinreichender Bedeutung, um die Auffassung auszuschließen, daß mein Fall den von Heller bearbeiteten zuzurechnen ist. Immerhin scheint mir die Möglichkeit auch nicht ausgeschlossen zu sein, daß der pathologische Prozeß sich in einem im späteren Leben atelektatisch gewordenen Lungenabschnitt entwickelt hat.

Für den Versuch einer Deutung einschlägiger Fälle unbrauchbar erscheint mir ein Argument, das in der einschlägigen Literatur eine große Rolle spielt, der Schluß nämlich, daß der völlige oder relative Mangel an anthrakotischem Pigment in einem Lungenabschnitt beweise, daß dieser sich nie an der Respiration beteiligt habe. Experimentell hat Arnold nachgewiesen, daß das nach Inhalation in die Lungen eingedrungene Pigment nach Sistierung der Zufuhr wieder eliminiert wird. Noch wichtiger scheint mir die einfache Beobachtungstatsache, daß — von anderen Zuständen abgesehen — auch bei zweifellos erworbenen Bronchiektasien das zugehörige Lungenparenchym nahezu vollständig depigmentiert werden kann. Mangel von Lungenschwarz in einem Lungenabschnitt, der — wie in meinem Fall durch die Schleimanhäufung — von der Inhalation ausgeschlossen ist, kann nicht zu Schlüssen darüber führen, ob dieser Abschnitt je an der Respiration teilgenommen hat oder nicht.

Diskussion:

Herr Sternberg: Ich habe vor Jahren einen offenbar völlig gleichen Tumor der Lunge seziert, wie ihn Kollege Löhlein hier besprochen; der Fall wurde nicht publiziert, da mir seine Deutung unklar blieb. Bemerkenswert ist, daß sich in meinem Falle eine größere Anzahl gleicher Tumoren (offenbar Metastasen) an mehreren basalen Hirnnerven fand.

Herr Saltykow: Ich habe einen ähnlichen Tumor bei einer 83-jährigen Frau gesehen. Auch mikroskopisch bestand eine vollständige Uebereinstimmung mit dem demonstrierten Tumor. Mir ist ebenfalls die Aehnlichkeit mit emphysematösem Lungengewebe aufgefallen; es bestand aber auch eine Aehnlichkeit mit den papillären Adenomen der Mamma und der Niere. Ich bezeichnete deshalb den Tumor als Adenom und mußte wegen der großen Menge Schleim an eine Beziehung zu den Schleimdrüsen der Bronchen denken. (Präparate werden demonstriert.)

Herr Löhlein (Schlußwort): Der von Herrn Saltykow beobachtete Tumor stimmt mit dem meinigen in der Tat offenbar vollkommen überein.

Stellen, die an Carcinom auf das lebhafteste erinnern, finden sich auch in meinem Falle. Ganz auffallend ist die Aehnlichkeit mit Bildern, die Kretschmer (Diss. Leipzig, 1904) bei primärem Lungencarcinom mit wahrscheinlichem Ausgang vom Alveolarepithel beobachtet hat.

XIV.

Herr Simmonds-Hamburg:

Ueber das Vorkommen von Spirochäten in zerfallenen Carcinomen.

Auf unserer letzten Tagung in Dresden wurde bei Gelegenheit der Demonstration eines erweichten Lungengummi mit reichem Spirochätengehalt die Frage nach dem Vorkommen dieser Gebilde in zerfallenen Geschwülsten erörtert und besonders von Schmorl darauf hingewiesen, wie vorsichtig man mit der Verwertung solcher Befunde sein müsse. Aehnliche Angaben sind auch von anderen Autoren gemacht worden, systematische Untersuchungen über das Thema liegen indes meines Wissens bisher nicht vor. Das gab mir den Anlaß, im Laufe des letzten Winters alle in meinem Institut bei Autopsien angetroffenen krebsigen Geschwülste auf ihren Spirochätengehalt zu prüfen. Eugen Fraenkel hatte die Güte, mich durch Ueberweisung weiterer geeigneter Fälle aus seinem Institut zu unterstützen, so daß meinen Angaben die Untersuchung von mehr als 60 Fällen zugrunde liegt. Ich bin fast immer dabei so vorgegangen, daß ich gleichzeitig Ausstriche mit Hilfe der Giemsa-Färbung und Schnitte nach vorgängiger Versilberung untersuchte. Die dabei gewonnenen Resultate deckten sich regelmäßig. Wo ich in Ausstrichen die Gebilde fand, fehlten sie auch nicht in Schnitten, und wo im Trockenpräparat nichts erkennbar war, vermochte ich auch mit Hilfe der Levaditi-Methode keine Spirochäten nachzuweisen. Freilich war die Zahl der Gebilde in den Schnitten stets weit größer; das rührt aber aus dem noch zu erörternden Umstande her, daß die Spirochäten weniger an der Oberfläche der Krebse als in dem darunterliegenden Gewebe sich aufhalten.

Die Resultate meiner Untersuchungen kann ich kurz zusammenfassen: In geschlossenen, nicht zerfallenen Carcinomen habe ich niemals Spirochäten angetroffen. Damit bestätigt sich die allgemein geteilte Ansicht, daß die Gebilde mit der Geschwulstbildung nichts zu tun haben. In zerfallenen, aber nicht gangräneszierenden Krebsen fanden sich Spirochäten nur selten, sehr häufig indes in brandigen Carcinomen.

Von größter Wichtigkeit war aber dabei der Sitz der Geschwulst. Wir müssen danach drei Gruppen unterscheiden. Zur ersten Gruppe gehören die Krebse, welche ausnahmslos und in großen Mengen Spirochäten enthielten. Das waren die gangräneszierenden Carcinome der Mundhöhle, des Rachens, Kehlkopfes, der Speiseröhre, des Magens. In den zur zweiten Gruppe gehörenden Fällen von Gallenblasen-, Nieren-, Harnblasen-, Prostatakrebsen fand ich dagegen niemals jene Gebilde. Eine Zwischenstellung nimmt eine dritte Gruppe ein, das sind die Krebse der Haut, Mamma, Lunge, Scheide, Cervix, Darmschleimhaut. In manchen dieser Fälle ließen sich die Spirochäten nachweisen, in manchen wieder fehlten sie.

Dieses verschiedene Verhalten der verjauchenden Carcinome je nach ihrem Sitze weist schon darauf hin, woher die in ihnen angetroffenen Spirochäten stammen. Stets waren sie dort zu finden, wohin die Mundflora gelangen mußte — Mund, Speiseröhre, Magen. Nie waren sie dort anzutreffen, wohin der Speichel nicht gelangen kann, in Gallenblase, Niere, Prostata, Harnblase. Wechselnd war der Befund an jenen Körperabschnitten, wohin mit dem Speichel die Mundschmarotzer gelangen können, aber nicht stets gelangen müssen — äußere Haut, Darmkanal, Scheide und Cervix, Lunge.

Daß in der Tat die in den zerfallenden Carcinomen angetroffenen Spirochäten Abkömmlinge unserer Mundschmarotzer sind, beweist vor allem der Vergleich der Exemplare. Wir finden in den Geschwülsten in der Regel drei Formen. Eine äußerst zarte, kurze Spirochäte, eine etwas größere Art, die den als Spirochaeta refringens bezeichneten Gebilden entspricht, endlich größere, flacher gewundene Exemplare. Das sind aber gerade dieselben Formen, denen wir im Mundinhalt fast regelmäßig begegnen, die als Sp. buccalis, Sp. dentium, Sp. refringens meist bezeichnet werden. Nicht allein in bezug auf Form und Größe, sondern auch in ihrer Färbbarkeit stimmten die Krebsspirochäten mit denen des Mundes überein. Es darf dabei freilich nicht außer acht gelassen werden, daß alle Spirochäten bei Versilberung wesentlich länger und dicker erscheinen als bei einfacher Färbung.

Innerhalb des Gewebes zeigen nun die Krebsspirochäten oft eine bestimmte Anordnung. In den der freien Oberfläche nächstliegenden Schnitten sind sie meist nur spärlich anzutreffen, während andere Schmarotzer, speziell große Stäbe und Kokken überwiegen. Entfernt man sich von der Oberfläche, so nehmen die Stäbe und Kokken ab, die Spirochäten nehmen an Zahl zu und endlich trifft man auf Herde, die völlig Reinkulturen von Spirochäten darstellen. Dieses Verhalten ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die letzteren anaërob weit besser wachsen, in der Tiefe also die besten Wachstumsbedingungen finden, während die Stäbe hier nur kümmerlich wuchern können.

Innerhalb der gangräneszierenden Teile findet man nun die Spirochäten sowohl im Drüsengewebe wie in der Muskulatur, ja sogar auch in Gefäßen, und das erklärt auch, daß sie gelegentlich von dem Tumor aus weiter verschleppt werden können. Schmorl hat einen Fall publiziert, in dem die Gebilde auf diese Weise in die Milz gelangten. In einer meiner Beobachtungen lagen die Verhältnisse noch klarer. Das Individuum war im Anschluß an seinen verjauchten Magenkrebs an einer eitrigen Pylephlebitis mit Leberabszessen erkrankt. Hier fand ich massenhaft Spirochäten in dem Magenkrebs und innerhalb der Geschwulstgefäße, weiter aber auch in den Leberabzessen neben Haufen von Streptokokken und Stäben. Solche Befunde entsprechen ganz denen, die man bei gleichzeitigem Auftreten der Spirochäten in gangränösen Lungenherden und der sich anschließenden Abszedierung in Hirn oder Meningen öfter machen kann.

Eine letzte Frage ist endlich die, ob der an gangränösen Magenkrebsen bemerkbare Foetor mit dem Vorhandensein der Spirochäten in Zusammenhang steht. Zum Teil ist das sicher der Fall, denn wir wissen, daß Reinkulturen der Refringens z. B. einen abscheulichen Geruch verbreiten. Natürlich sind aber auch andere Mikroben, die in den Carcinomen angetroffen werden, imstande, dasselbe Symptom hervorzurufen.

Auf Grund meiner Darlegungen komme ich also zum Schluß, daß die in gangränösen Krebsen angetroffenen Spirochäten harmlose Schmarotzer und, die Abkömmlinge der Mundflora sind. Sie können durch Eindringen in Gefäße in andere Organe verschleppt werden. Ihre Bedeutung liegt eigentlich nur in der Möglichkeit einer Verwechslung mit dem Syphiliserreger. Ist es schon schwierig, in Giemsa-Färbungen sie zu unterscheiden, so ist es in Levaditi-Präparaten oft unmöglich, die Abkömmlinge der Mundspirochäten von der Pallida zu unterscheiden (Projektion von Mikrophotogrammen).

Diskussion:

Herr Schmorl: Die von mir gemachten Beobachtungen decken sich vollständig mit denen von Herrn Simmonds gemachten. Auch ich habe eine Invasion der Fäulnisspirochäten in das Gewebe bei gangräneszierenden Prozessen, die von der Mundhöhle und dem Intestinaltraktus ihren Ausgang genommen hatten, gesehen. Daneben habe ich sie doch auch in 2 Fällen von putrider Endometritis puerperalis nicht nur auf dem Endometrium, sondern auch in den Uterusgefäßen gefunden, in die sie in dichten Scharen eindrangen. Auch in metastatisch entstandenen putriden Abszessen in Lungen und Milz waren sie, allerdings nur in geringerer Menge, nachweisbar. Es bestätigen also diese Beobachtungen ebenso wie die Mitteilung des Herrn Simmonds die von mir früher gemachte Angabe, daß die Fäulnisspirochäten auf embolischem Wege in andere Organe verschleppt werden können. Von Interesse ist, daß sie unter solchen Umständen nicht nur an Stellen gefunden werden, wo sich metastatische putride Abszesse entwickelt haben, sondern auch in Organen, die keine Veränderungen erkennen lassen. Dies gilt besonders für Milz und Knochenmark. Hier liegt die Möglichkeit, solche Fäulnisspirochäten mit Syphilisspirochäten zu verwechseln, ganz besonders nahe, besonders bei alleiniger Berücksichtigung des Silberpräparates, in dem häufig eine sichere Entscheidung der beiden Spirochätenarten nach meinen Beobachtungen nicht möglich ist.

Herr Fraenkel: Ich habe nach den ersten bezüglichen Mitteilungen des Herrn Schmorl Untersuchungen in gleichem Sinne durch meinen früheren Assistenten, Herrn Neubert, vornehmen lassen. Wir fanden dabei — es wurden lediglich Giemsa-Ausstriche verwendet — vor allem auch eine wegen ihrer Kleinheit von mir als Sp. subtenuis bezeichnete Form neben anderen, die teils erheblich größer, teils von der gleichen Größe wie die Pallida waren. Das Mißverhältnis zwischen der Menge im Ausstrich- und Silberpräparat erklärt sich aus den von Herrn Simmonds angegebenen Gründen. Für die Entstehung des Gestanks solcher ulzerierter Krebse kommen außer dem Fötor, wie ihn die Spirochäten erzeugen, sicher wohl auch die in solchen Fällen immer vorhandenen Anaërobier in Betracht. Die Aehnlichkeit der saprophytischen, im Silberpräparat nachweisbaren, Spirochäten mit der Pallida ist eine so große, daß man sie im Schnitt meines Erachtens kaum unterscheiden kann, wie ich übereinstimmend mit Herrn Schmorl betonen möchte.

Herr Deetjen: In geschlossenen Tumoren des Menschen habe auch ich nie Spirochäten gefunden. Dagegen konnte ich sie bei den Tumoren der Mäuse regelmäßig nachweisen. Ich untersuchte fast ausschließlich im lebenden Präparat. Der Nachweis war zu Anfang schwer, solange ich

das Tumorgewebe selbst untersuchte, er war leicht, als ich im Bindegewebe suchte. Es wird die dünne, nur aus elastischen Fasern bestehende Schicht des Unterhautzellgewebes abpräpariert und mit wenig Kochsalzlösung verrieben, dann im hängenden Tropfen oder bei Dunkelfeldbeleuchtung beobachtet. Die sehr lebhaft beweglichen Spirochäten sind besonders in den ersten Wochen nach Impfung meist zahlreich. Die Bewegungen werden rasch langsamer, 12 Stunden nach Entnahme sind sie anscheinend verschwunden. Die Größe betrug 1,5—5 μ, Anzahl der Windungen 1—6. An jedem Ende ist eine starke, häufig allerdings schwer färbbare Geißel. Auch bei den Mäusen, bei welchen die Tumoren nicht angingen, waren die Spirochäten noch nach Monaten im Bindegewebe nachweisbar. Die Spirochäten gehen auch ins Blut über und können leicht von Maus zu Maus übertragen werden. Es standen uns nun im Heidelberger Institut 5 Mäusestämme zur Verfügung, 2 stammten von Bashford, 2 von Hertwig-Berlin, 1 vom Kollegen Lewin bekam ich vor einigen Wochen. Bei allen diesen Stämmen wurden die gleichen Spirochäten gefunden. In einem Falle, wo das Ausgangsmaterial 48 Stunden liegen blieb und keine Spirochäten mehr nachzuweisen waren, wurden 10 Tage nach Impfung wieder zahlreiche Spirochäten im Bindegewebe und im Blut gefunden. Die Spirochäten können Ruheformen annehmen, sie rollen sich ein. Bei Einwirkung von Aetherdämpfen auf den hängenden Tropfen kann man den Vorgang leicht beobachten. Bei einer einzigen Generation fehlten Spirochäten aus nicht nachgewiesenen Gründen. Auch bei den folgenden Generationen fehlten sie dann. Die Spirochäten können also direkt nichts mit dem Wachstum der Geschwülste zu tun haben. Wahrscheinlich stammen sie aus den Primärtumoren und werden als harmlose Schmarotzer mit überimpft. Wie sie hineingelangen, ist schwer zu sagen. Denken muß man natürlich auch an die Möglichkeit, daß sie vielleicht durch Vermittlung eines Zwischenwirtes den ersten Reiz für Wucherung auslösen, nachher nicht mehr pathogen sind. Jedenfalls wird es von Interesse sein, wenn alle, denen primäre Tumoren zur Verfügung stehen, auf die Anwesenheit der Spirochäten untersuchen.

Herr Zieler: Syphilisspirochäten sind auch in Silberpräparaten fast stets, worauf ja Herr Simmonds schon hingewiesen hat, an ihren zugespitzten Enden von anderen Spirochäten zu unterscheiden.

Herr Schmorl: Ich möchte die Anfrage an Herrn Deetjen richten, ob er die Spirochäten in Schnittpräparaten bei Färbung nach Levaditi oder einer anderen Silbermethode hat nachweisen können.

Herr Thorel: Ich habe eine ganze Reihe von Mäusetumoren nach der Levaditischen Methode versilbert, ohne in Schnittpräparaten Spirochäten gefunden zu haben, und da dieselben nach dem Zugeständnis des Herrn Deetjen ja auch nicht in den Geschwülsten selbst, sondern nur in dem dieselben umgebenden Bindegewebe vorkommen sollen, so glaube ich, daß es sich bei diesen Befunden um Verunreinigungen bei der Impfung handelt, die mit der Geschwulstbildung selbst nichts zu schaffen haben.

Herr Henke: Ich habe in den Impftumoren von Mäusecarcinomen (aus dem v. Leydenschen Institut) nach Levaditi keine Spirochäten gefunden. Nach den Mitteilungen von Gaylord war ich darauf gekommen, auch mit dieser Methode nach eventuellen Parasiten in den Mäusetumoren zu suchen.

Herr Aschoff: Ich habe die versilberten Präparate von Gaylord gesehen. Sie stimmen genau zu dem, was Kollege Deetjen geschildert hat. Die Spirochäten liegen in großen Mengen in der Fettbindegewebskapsel, welche den Krebsherd umgibt. Irgendwelche Beziehungen zu den Krebszellen habe ich nicht feststellen können. Obwohl Gaylord bei seinen Injektionen jede nachträgliche Verunreinigung zu vermeiden suchte, waren sie doch regelmäßig vorhanden. Es muß also wohl eine Uebertragung der Spirochäten mit dem einmal verunreinigten Carcinom stattfinden. Gaylord glaubt Phagocytose der Spirochäten durch die Krebszellen nachgewiesen zu haben und meint, daß die sog. Leydenschen Vogelaugen solche veränderten aufgenommene Spirochäten sind. Es wäre mir ganz interessant, von Kollegen Simmonds und Schmorl zu erfahren, ob bei diesen Fäulnisspirochäten auch Phagocytose beobachtet worden ist, wie es für die Syphilisspirochäten feststeht und wie es für die z. B. durch Leukocyten in den Bronchien vom Kollegen Gierke geschildert worden ist.

Herr Schmorl: Das von Herrn Zieler angegebene Merkmal, durch das es möglich sein soll, Spirochaeta pallida von anderen Spirochäten mit Sicherheit zu unterscheiden, läßt im Schnittpräparat doch mitunter im Stich, indem einerseits unzweifelhafte Syphilisspirochäten (in Organen bei angeborener Syphilis) eine deutliche Zuspitzung nicht immer ganz deutlich erkennen lassen und andererseits Fäulnisspirochäten, wenn auch selten, zugespitzt erscheinen.

Erwähnen möchte ich noch, daß ebenso wie bei Syphilisspirochäten auch bei Fäulnisspirochäten eine Phagocytose durch weiße Blutkörperchen und Epithelzellen vorkommt. Epithelphagocytose kann man besonders im Bronchialepithel beobachten, wenn kurz vor dem Tode eine Aspiration von putrider Flüssigkeit stattgefunden hat und es noch nicht zu einer Abtötung und Abstoßung des Bronchialepithels gekommen ist. Man sieht dann die Spirochäten nicht nur zwischen, sondern auch in den Epithelzellen liegen.

Herr Simmonds (Schlußwort): Auch bei anderen gangräneszierenden Prozessen fand ich die Spirochäten oft in Gefäßen, so in zwei Fällen von Lungengangrän mit sekundärer Meningitis und Hirneiterung. Hier ließen sich auch in dem Meningealexsudat und in dem Hirneiter massenhaft Spirochäten neben spärlichen Streptokokken nachweisen. Die verschiedene Zahl der erkennbaren Spirochäten in den Organen der mit Lues congenita behafteten Kinder, je nachdem man frische Ausstriche mit der Giemsalösung oder versilberte Schnitte untersucht, ist im Gegensatz zu den Krebsspirochäten nicht auf die Lagerung der Gebilde, sondern wohl auf chemische Verhältnisse zurückzuführen, welche die Einwirkung der Giemsa-Lösung hemmen. So fand ich regelmäßig in gefärbten Ausstrichen der Organe hereditär-syphilitischer Kinder die Spirochäten wenn die Kinder gelebt hatten, niemals dagegen in den mazerierten syphilitischen Föten. Ja in einem Falle, in dem eine syphilitische Mutter ein Zwillingspaar gebar, von dem ein Kind mazeriert war, das andere 6 Stunden gelebt hatte, waren in dem letzteren die Spirochäten in Ausstrichen leicht nachweisbar, in dem ersteren dagegen nicht. In Levaditi-Präparaten fanden sie sich bei beiden.

XV.

Herr Borrmann-Braunschweig:

Zwei polypöse Oesophagussarkome bei einem Individuum.

M. H.! Wenn wir vom Carcinom des Oesophagus absehen, sind Geschwülste des letzteren recht selten; das gilt vor allem für das Sarkom, wie Herxheimer vorhin auch schon betonte. Ich finde in der Literatur nur 13 Fälle von Oesophagussarkom (Albert, Chapmann, Targett, Stephan, Lauriston Shaw, Rolleston, Ogh, Gastpar, Paget, v. Eiken, Starck). Bei einem Teil dieser Fälle ist die Beschreibung, vor allem die mikroskopische, so dürftig, daß man mit einigem Recht zweifeln kann, ob es sich wirklich um Sarkom gehandelt hat. Wir haben erst heute in unserer Carcinomdebatte gehört, wie schwierig es sein kann, in einer Geschwulst spindelige Epithelien von Spindelzellen, ja selbst kleine runde Epithelien von Rundzellen zu unterscheiden. Um so wertvoller müssen solche Fälle sein, wo die Diagnose Sarkom über jeden Zweifel erhaben ist.

Der Fall, den ich Ihnen heute demonstrieren möchte, betrifft einen 48-jährigen Mann, der mit typischen Stenoseerscheinungen erkrankte, mit der Sonde ernährt wurde und schließlich an Inanition zugrunde ging. Bei der Sektion fanden sich zwei polypöse Tumoren im Oesophagus, von denen ich Ihnen einige makroskopische Bilder herumgebe. An dem Präparat sieht man folgendes (Demonstration): etwas oberhalb der Bifurkation verläuft an der Vorderwand des stark erweiterten Oesophagus von rechts unten nach links oben eine ca. 4 cm lange und $^1/_2$ cm hohe, dünne, etwas ausgezogene Schleimhautfalte, an der zwei Geschwülste nach abwärts hängen. Die rechte ist 16 cm lang, reicht fast bis zur Cardia, ist, abgesehen von einigen zirkulären Einschnürungen und Erhabenheiten, drehrund, hat oben reichlich die Dicke eines Mikroskoptubus und verjüngt sich allmählich nach unten zu, um leicht konisch zugespitzt zu endigen. Dieser polypöse Tumor überragt die Schleimhautfalte um 3 bis 4 cm weit nach aufwärts, hat sich also in der Längsrichtung der Speiseröhre nach oben wie nach unten entwickelt. Daneben, also nach links, hängt an der Schleimhautfalte ein kleinerer, ganz frei beweglicher Tumor von 8 cm Länge, der flacher ist und vorn in seiner Längsrichtung, ungefähr in der Mitte, eine tiefe Rinne erkennen läßt: der Tumor ist offenbar durch die Sonde in der Richtung von oben nach unten aufgeschlitzt. Der größere Tumor wurde nun, um ihn möglichst zu schonen, an seiner Hinterfläche durch einen tiefgehenden Längsschnitt gespalten und man sieht, daß die äußeren Schichten des Tumors in seiner ganzen Zirkumferenz hämorrhagisch-nekrotisch aussehen, während nur die zentralen Partien aus einer grauweißen, markigen Geschwulstmasse bestehen und sehr gefäßreich sind. Der kleinere Tumor zeigt die gleichen Verhältnisse, aber weniger ausgesprochen.

Die histologische Untersuchung zahlreicher Stücke aus beiden Tumoren ergibt eine Zusammensetzung der letzteren aus Bindegewebs-

zellen mit langen spindeligen Kernen, die stellenweise mehr oder weniger Interzellularsubstanz gebildet haben. Auch finden sich zahlreiche Riesenzellen, die manchmal durch Konfluenz entstanden sind und dann eine unregelmäßige, zackige Gestalt haben, manchmal durch interzellulare Kernteilung (Kernsegmentation), wobei sie die runde Gestalt bewahrt haben. Häufig sieht man nun Bilder, wo lange Faserbündel einander durchflechten, die Kerne dann eine langgestreckte, stäbchenförmige Gestalt haben, so daß ganz und gar das Bild eines Leiomyoms zustande kommt.

Was nun die Genese dieses Tumors betrifft, so muß ich da zunächst erwähnen, daß mir bei Durchsicht der einschlägigen Literatur aufgefallen ist, daß fast sämtliche Sarkome an der Vorderwand des Oesophagus sitzen und ein großer Teil von ihnen polypöse Form hat. Letzteres gilt vor allem für zwei Fälle von gemischtzelligem Sarkom mit quergestreiften Muskelfasern, die Wolfensberger (Zieglers Beiträge, Bd. 15) und Glinski (Virch. Arch., Bd. 167) beschreiben. In Glinskis Fall war der Tumor zwar viel kleiner als in meinem, hatte aber völlig polypöse Form und hing ebenfalls nur an einer Schleimhautfalte. Oberhalb dieses Tumors saß noch ein zweiter, kleinerer. Auch in Wolfensbergers Fall war neben einem größeren noch eine Anzahl kleinerer Tumoren vorhanden, die Wolfensberger für lokale Metastasen hält, Glinski dagegen als multiple Primärtumoren auffaßt. Ich möchte mich dieser letzteren Meinung anschließen. Beide genannten Autoren sind nun die einzigen, die sich etwas eingehender mit der Frage der Genese befassen, und sie meinen, daß derartige Tumoren, die an der Vorderwand der Speiseröhre in der Nähe der Bifurkation ihren Ursprung nehmen, aus einer embryonalen Gewebsverschiebung entstehen, die bei der Aussprossung der Lungenanlage aus dem Schlunddarm zustande kommt. Diese Annahme hat viel Wahrscheinlichkeit für sich, und ich möchte sie auch für meinen Fall heranziehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese beiden dicht nebeneinander sitzenden, an ein und derselben Schleimhautfalte hängenden, großen polypösen Tumoren, die Fibromyome mit stellenweise sarkomatöser Struktur sind, aus einer embryonalen Gewebsanomalie sich entwickelt haben. Ich habe trotz vielen Suchens in zahlreichen Schnitten bisher keine quergestreiften Muskelfasern gefunden, vielleicht gelingt es mir noch bei Verarbeitung weiterer Blöcke. Glinski betont nämlich ebenfalls, daß er seinen Tumor anfangs auch für ein reines Sarkom gehalten habe, bis er schließlich bei Durchmusterung zahlreicher Schnitte auf quergestreifte Muskelfasern gestoßen sei.

Interessant in meinem Falle ist also folgendes:

1) die Seltenheit derartiger Tumoren überhaupt;

2) die Multiplizität bei einem Individuum;

3) die im Verhältnis zur Größe der Tumoren sehr kleine Ursprungsstelle, die aus einer schmalen Schleimhautfalte besteht, an der die Tumoren frei pendelnd hängen;

4) ihr polypöses Wachstum nach unten, ihrer Schwere folgend, so daß der größere Tumor fast das ganze Oesophaguslumen auf eine Strecke von 16 cm hin ausfüllt; dies Wachstum erinnert an gewisse Nierentumoren, die durch die Vena renalis in die Cava einwachsen und in ihr kontinuierlich vordringen bis ins rechte Herz;

5) die Genese der Tumoren aus einer kongenitalen Gewebsanomalie, die zustande kam beim Aussprossen der Lungenanlage aus dem Schlunddarm;

6) die Aufschlitzung des kleineren polypösen Tumors durch die Sonde (wäre die Sondierung noch forcierter gewesen, so hätte der Tumor von der dünnen Schleimhautfalte abgerissen werden können; es wäre wohl an dieser Stelle kaum zu einem Rezidiv gekommen, da die Basis des Tumors, die dünne Falte, frei ist von Tumor).

Diskussion:

Herr Lubarsch: Ich möchte bemerken, daß bei Pferden und Rindern ganz ähnliche Tumoren in der Speiseröhre vorkommen, nur meist am Eingang. Sie sind vor allem auch polypös gestaltet. Auch mikroskopisch bestehen Uebereinstimmungen, nur ist hier meist die Struktur mehr fibrosarkomatös.

Herr Orth: Ich bitte den Herrn Vortragenden um Angabe des Verhaltens des Schleimhaut an diesen Geschwülsten.

Die Berliner Sammlung besitzt eine ähnliche Geschwulst, welche ganz von Schleimhaut überzogen ist.

Herr Borrmann: Ich habe eine Untersuchung der Wurzel des Tumors vorläufig unterlassen; ich glaube, der Tumor hängt an einer Falte der Schleimhaut nach abwärts, so daß letztere nicht weit auf den Tumor sich fortsetzt.

Herr M. B. Schmidt: Ich habe ein Präparat bei der Sektion gewonnen, welches dem von Herrn Borrmann demonstrierten äußerst ähnlich ist, nur durch die Größe der Tumoren sich davon unterscheidet. Auch sie machen zunächst im allgemeinen den Eindruck des Sarkoms, speziell des Riesenzellensarkoms, aber die Zellformen sind so wechselnd und eigenartig, daß ich der Meinung bin, es wird sich eine Beziehung zum Rhabdomyom herausstellen. An der Basis der größeren Tumoren hat sich ein metastasierendes Carcinom entwickelt. Der Fall wird nächstens mitgeteilt.

XVI.

Herr Oskar Stoerk-Wien:

Zur Histogenese der Grawitzschen Nierengeschwülste.

Vor einem Vierteljahrhundert bereicherte Grawitz die Pathologie durch die anatomische und histologische Feststellung eines neuen, wohlcharakterisierten Typus der Nierentumoren. In dankbarer Würdigung dieser Tatsache hat sich die Benennung „Grawitzsche Nierengeschwülste“ dauernd eingebürgert.

Grawitzs Verdienst bleibt meiner Ansicht nach ungeschmälert, wenn sich auch die von ihm gegebene histogenetische Deutung dieser Tumoren nicht als unanfechtbar erweisen sollte.

Von abweichenden histogenetischen Deutungsversuchen hat nur derjenige Sudecks seinerzeit Anlaß zu Diskussionen gegeben, ich darf wohl sagen, ohne nachhaltige Beeinflussung der diesbezüglichen Anschauungen.

Wenn ich es im nachfolgenden unternehme, an Sudecks Seite zu treten, soweit er nämlich die nephrogene Herkunft der Tumoren verficht, bin ich mir wohl bewußt, mit einem der bestakkreditierten Elemente des ja leider nicht allzu umfänglichen Wissens über Neoplasmagenese in Konflikt zu geraten. Vielleicht gelingt es mir aber, einen Entwicklungsgang wahrscheinlich zu machen, welcher als Beispiel einer Art von Tumorentstehung gleichfalls nicht ohne Interesse wäre.

Ich möchte zunächst zwei Fragen aufwerfen:

1) Warum sind die angeblich hypernephrogenen Tumoren der Niere etwas so außerordentlich Häufiges und die epithelialen Nebennierengeschwülste, speziell die malignen, so große Raritäten?

2) Warum sehen die epithelialen Geschwülste der Nebennierenrinde so gänzlich verschieden von den Grawitzschen der Niere aus?

Die Fragestellung ist nicht neu. Die erste Frage wurde in dem Sinne beantwortet, daß eben erst die Einlagerung des Nebennierengewebes in das fremde Parenchym, nämlich das der Niere, den Anreiz zur Geschwulstbildung fördere.

Durch die Untersuchungen von Schmorl, Oberndorfer und Beer wissen wir, daß die Nebennierenrindenversprengungen in die Leber, durch die Untersuchungen von Marchand, Chiari, Dagonet und Wiesel, daß die in und an den Geschlechtsdrüsenbereich durchaus keine Seltenheiten darstellen; warum steht der Legion Grawitzscher Nierengeschwülste kaum ein einziger einwandsfrei sichergestellter Fall von Tumorbildung mit übereinstimmendem Aussehen in der Leber oder beispielsweise im Hoden gegenüber?

Bezüglich der zweiten Frage, betreffend die gänzliche Verschiedenheit der Bilder der primären epithelialen malignen Nebennierengeschwülste von denjenigen Grawitzscher Tumoren hat man auf maßgebende Einflüsse der geänderten Ernährungsverhältnisse und ähnliches im Nierenparenchymbereich hingewiesen.

Ich hatte Gelegenheit, dieser Frage gemeinsam mit v. Haberer, Assistenten der v. Eiselsbergschen Klinik, experimentell näherzutreten, worüber wir kürzlich auf dem Berliner Chirurgenkongreß berichteten: in einer ausgedehnten Versuchsreihe an Hunden, Katzen und Kaninchen gelang uns die Einheilung der Nebenniere in die Niere, wobei eine intensive Proliferation des Nebennierengewebes intrarenal erzielt wurde. Die Wucherungsbilder der Nebennierenrinde ergaben dabei exquisit nebennierenadenomähnliche Bilder — in keinem einzigen der 104 mikroskopisch genau untersuchten operativ gewonnenen Objekte war irgend etwas zu sehen, was auch nur entfernte Aehnlichkeit mit den Bildern der Grawitzschen Geschwülste aufgewiesen hätte.

Für die hypernephrogene Herkunft seiner Tumoren waren Grawitz hauptsächlich folgende drei Punkte beweisend:

1) die Uebereinstimmung ihrer Lagerung mit derjenigen der Nebennierenversprengungen;

2) die histologische Uebereinstimmung der Tumorzellen mit den Nebennierenrindenzellen, hauptsächlich im Sinne der Fettinfiltration ihrer Protoplasmen;

3) die Gegensätzlichkeit der Bilder einerseits der Tumorzellen, andererseits der Nierenepithelien.

Was die Uebereinstimmung der Lagerung der Gebilde beider Arten anbelangt, so kann sie meiner Ansicht nach nur für die Gemeinsamkeit der Lagerung unter der Nierenkapsel Geltung haben (obwohl für Grawitzsche Tumoren kleineren Umfangs nicht so selten diesbezüglich wesentlich Abweichendes zu beobachten ist). Keineswegs läßt sich aber eine Uebereinstimmung in bezug auf die betroffene Nierenregion konstatieren.

Die Nebennierenversprengungen sitzen am häufigsten im Bereiche eines Feldes, welches den oberen Nierenpol umgreifend hiluswärts sich begrenzt. Die häufigste Lokalisation der von mir untersuchten Grawitz-Tumoren (ich habe im Laufe der Jahre über 125 solche zu untersuchen Gelegenheit gehabt) fällt in eine äquatoriale Zone der Niere mit stärkerer Beteiligung des Nierenrückens; dann erst folgt in der Häufigkeitsskala der untere, schließlich in knappem Abstand der obere Nierenpol. Ich bin diesbezüglich zu einem übereinstimmenden Ergebnis mit den Zahlen Küsters gelangt, welcher unter 194 Nierengeschwülsten von palpationsfähiger Größe 80 in der Nierenmitte, 60 am unteren, 54 am oberen Nierenpol fand.

Es ist mir geradezu unverständlich, daß heute noch, trotz aller Verfeinerung der histologischen Technik, ebenso von einer Uebereinstimmung der Zellformen in den Grawitzschen Geschwülsten mit denjenigen der Nebennierenrinde gesprochen wird, wie Grawitz selbst das seinerzeit konstatieren zu können glaubte.

Die Epithelien der Grawitzschen Geschwülste kommen in zwei Haupttypen vor: als dunkelprotoplasmatische Zylinderzellen und als die aus dieser durch eine Art Quellung hervorgegangenen hellen, großen, sogenannten „Keulenzellen". Die erstere Form ließe sich ja mit irgendwelchen anderen Zylinderzellen vergleichen und so auch mit den physiologischen Zylinderzellen der Schleifenschicht der Nebenniere bei Hund und Pferd; auch in den Nebennierenadenomen des Menschen kommen bisweilen längliche Zellen vor. Aber letztere, die Adenomzellen, zeigen meist, die Zellen der Schleifenschicht bei Hund und Pferd stets eine gleichmäßige Durchsetzung des Protoplasmas mit feinen Tröpfchen fettähnlicher Substanz, die den dunkelprotoplasmatischen Zylinderzellen der Grawitz-Tumoren völlig fehlt.

Zum Vergleich mit den Nebennierenzellen wurden aber seit Anbeginn gerade die gequollenen hellen Tumorzellen, die Keulenformen, herangezogen. Bei Anwendung entsprechender Fixations- und Färbungsmethoden kann aber eine solche Gleichsetzung unmöglich mehr aufrecht erhalten werden.

Die Vergrößerung dieser Zellen aus der schmalen zylindrischen zu der häufigeren und so besonders charakteristischen „pflanzenzellenähnlichen" oder „Keulen"form beruht vermutlich auf Flüssigkeitsaufnahme des Protoplasmas, wobei in diesem zunächst einzelne rundliche, unfärbbare, vakuolenartige Stellen auftreten, allmählich dann das ganze Protoplasma bis auf einen schmalen Rand eine solche wie glasige, unfärbbare Beschaffenheit annimmt.

Diese Veränderung hat mit der Anwesenheit von Fett und fettähnlicher Substanz nichts zu tun. Es gibt großzellige Grawitz-Tumoren, welche abschnittsweise völlig fettfrei sind.

(Es sei hier in Kürze erwähnt, daß auch solche fettfreie Abschnitte für die makroskopische Betrachtung in weißlicher Färbung erscheinen. Nur die bekannte glanzlose, weißgelbliche Schnittflächenfärbung ist

die Folge reichlicheren Vorhandenseins von Fett und fettähnlicher Substanz.)

Wenn aber Fettröpfchen und Körnchen fettähnlicher Substanz in den Tumorzellen vorhanden sind, so durchsetzen sie niemals gleichmäßig das Protoplasma wie in den Nebennierenzellen; sie liegen vielmehr meist im vakuolenfreien Protoplasmaabschnitt nur in bestimmten Zellabschnitten, insbesondere auch polar gruppiert. Auch ihre Form weicht wesentlich von der Form der Protoplasmaeinlagerungen in den Nebennierenrindenzellen ab.

Diese höchst auffälligen Unterschiede scheinen mir so maßgebend zu sein, daß ich es mir ersparen zu können glaube, hier auf weitere unterschiedliche Momente, wie das Verhalten der doppeltbrechenden Substanz und das der feineren Protoplasmastrukturen, einzugehen.

Ich kann mich demnach mit der Konstatierung einer Aehnlichkeit zwischen den beiden in Rede stehenden Zellarten nicht einverstanden erklären. Vielmehr könnte ich einer solchen nur in bezug auf die Art der Gruppierung der Zellen beistimmen insofern, als der alveoläre Bau der Zona glomerulosa und fasciculata dem typischen, die alveoläre Gruppierung der Epithelien in den Grawitz-Tumoren einem überaus häufigen Befunde entspricht.

Aber gerade bei der Betrachtung der Formen der Zellverbände stößt man auf eine für die Grawitzschen Geschwülste geradezu charakteristische Formation, welcher jegliches Analogon aus der Nebennierenhistologie fehlt und die meiner Meinung nach allein schon einer hypernephrogenen Deutung den Boden entzieht: ich meine die perivaskuläre Zellanreihung, und zwar natürlich nicht die nur scheinbare in den Trugbildern der Schnittfigur an jenen Stellen, wo zwei parallel sich erstreckende Alveolen sich mit ihren Längsseiten berühren, sondern die, insbesondere an Serienschnitten, auch im Zellgedränge leicht erkennbaren und im Querschnittsbild ganz eindeutigen Formationen, die man ohne weiteres als Zottenbildung bezeichnen darf.

Echte Zottenbildung in Parenchymen muß das Bestehen entsprechender Hohlräume zur Voraussetzung haben. Die in den Grawitzschen Geschwülsten überaus häufig sichtbaren Hohlräume wurden vielfach als Zerfallsbilder oder, wenn bluterfüllt, als Blutungshöhlen gedeutet. Es hat aber schon eine Reihe von Autoren, so auch neuerdings Sabolotnow aus Marchands Institut, diesen Hohlräumen die ihnen gebührende Bezeichnung als Lumina zuerkannt.

Die Bezeichnung läßt sich wohl kaum für Hohlräume umgehen, welche von einem im Schnittbilde linear abschließenden Epithel umsäumt und von einer sekretartigen Flüssigkeit erfüllt werden, wie das durchaus nicht selten zu sehen ist.

Es gibt aber keine Lumenbildung und implicite auch keine Zottenbildung in der physiologischen Säugetiernebenniere; die Normalhistologen kennen derartiges ebensowenig beim Menschen wie bei Hund und Pferd.

Ich habe mich mit dieser Frage eingehend besonders auch beim Hund (aber auch bei Katze und Kaninchen) beschäftigt und meine diesbezüglichen Ergebnisse kürzlich [1]) mitgeteilt; ich konnte niemals Lumenbildung konstatieren, jedoch von einem, allerdings täuschend drüsenähnlichen Befund in der Hundenebennierenrinde berichten, welcher sich als ein durch Extravasation zustande kommendes, durchaus nicht seltenes

---

1) Berliner klin. Wochenschr., 20. April 1908.

Trugbild an Schnittserien mit Sicherheit klarstellen läßt. Es ist mir nicht gelungen, drüsenähnliche Formationen in adenomartigen Bildungen der menschlichen Nebenniere zu finden.

Der Befund der Zottenbildung wurde schon mehrfach erhoben und diskutiert. Ich möchte aber noch diesem Befund seine Ergänzung gegenüberstellen: es enthalten nicht nur die Grawitzschen Nierentumoren überaus häufig Partien mit typischer Zottenbildung, sondern es enthalten auch die Zottengeschwülste der Niere überaus häufig Partien mit dem typischen Bilde Grawitzscher Tumoren.

Diese Tatsache konnte ich in einer beträchtlichen Zahl von Fällen und unter verschiedenen Umständen konstatieren. In Schrumpfnieren mit multiplen, kleinen weißlichen Tumoren der Oberfläche erwies sich ein Teil derselben als papilläre, ein anderer als Grawitz-Tumoren en miniature. Ich sah ferner wiederholt in umfänglicheren Nierenpapillomen einzelne Geschwulstabschnitte mit den exquisiten histologischen Merkmalen der Grawitzschen Nierengeschwülste und das gleiche in sonst typischen Zottenkrebsen der Niere.

Ich erlaube mir, zwei Präparate herumzureichen. Das eine, welches sich als Nebenbefund bei der Obduktion eines Paralytikers ergab, zeigte in beiden Nieren zahlreiche kleine und kleinste Bildungen der Oberfläche, welche meist in grubigen Absumptionen sitzen und sich mikroskopisch teils als Grawitzsche Tumoren, teils als Papillome präsentierten. Nur die kleinapfelgroße Bildung des einen unteren Nierenpols ist schon als maligne anzusprechen.

Das zweite Objekt wurde operativ gewonnen. Sehr zahlreiche davon untersuchte Stellen ergaben histologisch die Diagnose: Carcinoma villosum renis. Mehrfach fanden sich aber Stellen mit typischen Grawitz-Tumorbildern (mikrosk. Demonstr.).

Ich habe noch auf den als letzten angeführten Punkt der Grawitzschen Argumentation einzugehen, den morphologischen Gegensatz zwischen Tumorzellen und physiologischem Nierenepithel.

Der Gegensatz erscheint bei einer solchen Gegenüberstellung allerdings unüberbrückbar. Anders verhält es sich bei Berücksichtigung der Formvarianten am Nierenepithel unter pathologischen Umständen.

Sie ergeben bekanntlich sehr weitgehende Abweichungen vom Paradigma. Anläßlich einer Mitteilung über die „große weiße Niere" hatte ich seinerzeit Gelegenheit, mich eingehender mit solchen Abweichungen zu beschäftigen und konnte insbesondere bei Amyloidnieren und bei Schrumpfnieren im Bereiche entsprechend veränderter Rindenpartien immer wieder an einzelnen Tubul.-contort.-Abschnitten einerseits eine vakuoläre Protoplasmadegeneration, andererseits eine ganz eigenartige Epithelform sehen, ausgezeichnet durch sehr beträchtliche Volumzunahme der Epithelien, sowie ferner durch Einlagerung von spezifisch färbbaren und eigentümlich glänzenden Granulis. Ich bezeichnete diese granuläre Substanz als „tropfiges Hyalin" und glaubte sie als ein pathologisches Sekretionsprodukt ansprechen zu dürfen, welches vermutlich zur Zylinderbildung in Beziehung stehe.

Untersucht man an Schrumpfnieren die oft so zahlreichen kleinen weißlichen Oberflächenbildungen, so findet man unter den kleinsten häufig solche, welche sich mikroskopisch als cystisch umgewandelte Harnkanälchenabschnitte erkennen lassen. Bisweilen zeigen sie unverkennbare Merkmale proliferativer Tendenz. Sie enthalten eine zartere oder dicklichere

Flüssigkeit als Produkt andauernder Sekretion; ihre Auskleidung zeigt häufig sehr auffällige Varianten der Epithelform, insbesondere ganz außerordentliche Volumszunahmen, geradezu zu Keulenformen. Das Protoplasma dieser Epithelien enthält vielfach, besonders häufig in der Zellkuppe zusammengedrängt, reichlich die Granula des „tropfigen Hyalins".

Gar nicht so selten gelingt es dann, in dem einen oder dem anderen dieser Cystchen frühe Stadien der Entwicklung ins Cystenlumen einragender Zotten zur Ansicht zu bekommen, deren epitheliale Ueberkleidung gleichfalls Keulenformen zeigen und „tropfiges Hyalin" enthalten kann (mikrosk. Demonstr.).

Auf diese Weise kommt es ja so häufig zur Bildung von papillären Kystomen aus cystisch umgewandelten Nierenkanälchenabschnitten unter dem Einfluß einer Wachstumstendenz, die vielleicht als regenerative angesprochen werden darf.

Es sei hier bemerkt, daß die makroskopisch auffällige Weißfärbung auch der kleinsten Cystchen und papillären Kystome vielfach durch das massenhafte Auftreten von Fettröpfchen im Epithelprotoplasma seine mikroskopische Erklärung findet, so daß auch diese jüngsten Produkte der Nierenepithelproliferation das Phänomen der sogenannten „Fettinfiltration" zeigen können (mikrosk. Demonstr.). Aber auch bei Abwesenheit dieses Phänomens kann, genau so, wie das früher für die Grawitzschen Geschwülste ausgeführt wurde, schon Zellquellung allein (Bildung von Keulenzellen) makroskopische Weißfärbung verursachen.

Bei der weiteren Entwicklung der zottigen Formationen kommt es allmählich zum Schwund der sie ursprünglich umgrenzenden Cyste; schließlich erscheint dann die ganze Bildung als papilläres Adenom resp. auch gelegentlich bei maligner Umwandlung als Zottenkrebs der Niere.

Die Epithelien der Zottengeschwulst können dunkelprotoplasmatische Zylinderzellen sein, sie können aber auch — zum Teil oder durchaus — durch hydropische Metamorphose Keulenform erlangt haben. Erstreckt sich die Metamorphose auf größere Abschnitte oder den größten Teil der Zottengeschwulst, so bietet sich dann das Bild eines Grawitzschen Nierentumors.

Die Frage, wodurch die hydropische Metamorphose ausgelöst wird, würde sich vorläufig nur hypothetisch beantworten lassen. Es scheint aber eine nähere Beziehung zwischen der Zellquellung und dem Auftreten des Glykogens zu bestehen.

Ein vollwertiges Gegenstück zu dem früher geschilderten Bilde der kleinen Nierencystchen bieten gelegentlich die histologischen Einzelheiten bei der Lumenbildung in Grawitzschen Tumoren. Solche Lumina enthalten häufig eine Flüssigkeit, welche mikroskopisch mit dem sekretorischen Inhalt der Cystchen völlig übereinstimmt und, was besonders zu bemerken ist, die lumenumsäumenden Epithelien des Grawitzschen Tumors zeigen gelegentlich in exquisiter Reichlichkeit und in charakteristischer Lagerung in der Zellkuppe die Körnchen des „tropfigen Hyalins" (mikrosk. Demonstr.).

Der skizzierte Entwicklungsgang vom Nierencystchen über das papilläre Kystom und die Zottengeschwulst zum Grawitzschen Tumor ist kein theoretisch konstruierter. Ich hatte reichlich

Gelegenheit, die Zwischenglieder zwischen diesen Etappen zu sehen: beginnende Papillombildung in Cystchen; Papillome, an deren Peripherie hie und da noch Reste des ursprünglich umfassenden Kystoms aufzufinden waren; schließlich Nierengeschwülste, welche, wie besprochen, zum Teil das Bild der Zottengeschwulst, zum Teil das des Grawitzschen Tumors boten.

Aber auch in anderer Weise wird der Zusammenhang zwischen den Formationen ersichtlich, indem gelegentlich mehrere oder auch alle Stationen dieses Entwicklungsganges in ein und derselben Niere oder in zwei Nieren desselben Individuums zur Beobachtung kommen.

Im Rahmen des hier Mitgeteilten mußte ich auf die Anführung einer Reihe von weiteren Argumenten verzichten, welche die ausführliche Mitteilung enthalten wird.

Sollte es mir aber gelingen, soweit das auf morphologischem Wege möglich ist, den Nachweis der nephrogenen Herkunft für die in Rede stehenden Tumoren zu erbringen, so würde es sich dann vielleicht empfehlen, die Geschwülste als papilläre Kystome, Adenome und Carcinome der Niere nach Grawitzschem Typus zu bezeichnen.

Diskussion:

Herr Marchand: Ich glaube, daß die meisten der Anwesenden bei den Mitteilungen des Herrn Stoerk dieselbe Empfindung gehabt haben werden, wie ich selbst bei Kenntnisnahme seiner Arbeit, in die ich bereits vorher Einsicht nehmen konnte — nämlich ein Gefühl der Ueberraschung, daß wir alle, die wir in so vielen Fällen immer von neuem die Ueberzeugung von der suprarenalen Natur der sog. Grawitzschen Geschwülste gewonnen haben, uns in so hohem Grade geirrt haben sollten. Daß es in den Nieren Geschwülste renalen Ursprungs gibt, die mit jenen Neubildungen verwechselt werden können und auch verwechselt worden sind, daß auch maligne Tumoren aus solchen hervorgehen können, ist meiner Ansicht nach nicht zu bezweifeln — die von Herrn Lubarsch geäußerte Meinung dürfte vereinzelt sein. Erst unlängst sind durch Sabolotnow in meinem Institut zwei solche Fälle renalen Ursprungs mit anderen suprarenalen Geschwülsten beschrieben worden. Auf eine Erörterung der einzelnen für den renalen Ursprung aller dieser Fälle nach Ansicht des Herrn Stoerk charakteristischen Eigentümlichkeiten, Lumenbildung, papilläre Wucherung, Quellung der Zellen, Glykogengehalt u. s. w., will ich hier nicht eingehen, möchte nur eine Eigentümlichkeit erwähnen, die vielleicht eine Verwechselung renaler Wucherungen mit suprarenalen veranlassen kann, nämlich das Vorkommen der von Löhlein beschriebenen großen, fettähnliche (doppelbrechende) Substanzen enthaltenden Zellen im Stroma der papillären mit Zylinderepithel bekleideten Wucherungen (s. die Abbildung bei Sabolotnow).

Zufällig bin ich in der Lage, Präparate eines Falles vorzulegen, der die suprarenale Natur eines Nierentumors recht augenfällig erkennen läßt, wenn man daran noch zweifeln wollte. Einer meiner Assistenten, Herr Dr. Mohr, fand bei einer Sektion einen etwa halbwalnußgroßen Knoten im Schwanz des Pankreas, der sofort als hyperplastische versprengte Nebenniere erkannt wurde. Die Farbe war die gewöhnliche mattgelbe der aus Rindensubstanz bestehenden Knoten. In der linken Niere fand sich in der Nähe des unteren Poles ein Grawitzscher Tumor von dem gleichen

charakteristischen Aussehen und gleichmäßiger Beschaffenheit, abgesehen von einer derben fibrösen Einlagerung; der Tumor war allseitig von der Nierensubstanz durch eine Kapsel abgeschlossen, reichte von der Oberfläche bis zum Nierenhilus und zeigte nirgends Spuren eines Durchbruches in ein Gefäß oder sonstige Zeichen von Malignität. Außerdem waren beide Nebennieren teilweise subkapsulär gelagert. Von dem Nierentumor wurden große Uebersichtschnitte angefertigt, ebenso von dem Pankreastumor. Beide zeigten eine durchaus übereinstimmende Beschaffenheit, eine Zusammensetzung aus den bekannten großen zartwandigen, mehr oder weniger blasig gequollenen Zellen, in denen, obwohl die Präparate mit Formol vorbehandelt waren, noch reichlich Glykogen in Form von Tröpfchen oder Körnern mit Hilfe der Bestschen Methode nachweisbar war. (Mikroskopische Präparate von beiden Tumoren sind aufgestellt.) Bei der Untersuchung im frischen Zustande zeigten die Elemente beider Tumoren reichlichen Gehalt an fettähnlichen Tröpfchen und bei Jodzusatz deutliche Glykogenfärbung. Sollte man in diesem Falle einen renalen Ursprung des Nierentumors und Bildung eines metastatischen Knotens im Pankreas annehmen? Nach meiner Ansicht kann hier von einer Metastasenbildung überhaupt nicht die Rede sein — dagegen spricht besonders auch die ganze Art der Abgrenzung gegen das Pankreasgewebe —, sondern es handelt sich um das gleichzeitige Vorkommen zweier hyperplastischer abgesprengter Nebennieren. Eine aus einer solchen hervorgegangene Geschwulst im Pankreas (mit Resten wohlerhaltener Nebennierensubstanz) ist bereits von Ribbert beobachtet worden. Sollte es sich dennoch um eine Metastase handeln, so würde doch nichts für einen renalen Ursprung sprechen.

Noch ein Wort über die Nomenklatur dieser Geschwülste. Wenn Herr Stoerk für dieselben, obwohl er ihren suprarenalen Ursprung bestreitet, dennoch den Namen „Grawitzsche Tumoren“ beibehält, so ist das jedenfalls nicht richtig. Es ist das Verdienst von Grawitz, die suprarenale Entstehung dieser Tumoren nachgewiesen zu haben; entweder sind es also Grawitzsche Tumoren, d. h. solche suprarenaler Herkunft, oder es sind renale Geschwülste, d. h. Nieren-Adenome oder -Carcinome und keine Grawitzsche Tumoren, wie man sie ja auch vor Grawitz gekannt und beschrieben hat.

Auch der vielfach gebrauchte Name „Hypernephrom“, der von Birch-Hirschfeld eingeführt ist (eine in diesen Verhandlungen, Jahrgang II, S. 106, irrtümlich gemachte Angabe, daß dieser Name von Lubarsch herrührt, möge hiermit richtiggestellt sein), ist aus den an der gleichen Stelle angegebenen Gründen nicht beizubehalten.

XVII.

Herr Aschoff-Freiburg:

Bemerkungen zu der Schur-Wieselschen Lehre von der Hypertrophie des Nebennierenmarkes bei chronischen Erkrankungen der Nieren und des Gefässapparates.

Nach Untersuchungen des Herrn Dr. Cohn (New York).

Im vorigen Jahre berichtete Wiesel über seine interessanten Befunde am Nebennierenmark bei chronischer Nephritis, Herzhypertrophie, Schwangerschaft, die er in gewißem Umfange auch bei partiell nephrektomierten Hunden bestätigen konnte. Nach seiner Meinung stellt sich bei gewissen chronischen Nephritiden eine Wucherung des Nebennierenmarkes ein, welche unter dem Bilde der embryonalen bezw. fötalen Markbildung verläuft, indem Sympathicusbildungszellen in das Nebennierenmark einwandern und sich dort zu chromaffinen Zellen umwandeln. Das gleiche fand er auch im Nebennierenmark der partiell nephrektomierten Hunde. In welcher Beziehung diese Nebennierenmarkwucherung zur Nephritis und Herzhypertrophie stehen, lassen Schur und Wiesel in ihren letzten Publikationen offen. Die Tatsache an sich, daß solche Hypertrophien der Marksubstanz in einer größeren Zahl von Fällen chronischer Nephritis bezw. Herzhypertrophie auftreten und daß dabei ein Rückschlag in die embryonale Markbildungsperiode stattfindet, verdient größte Beachtung. Herr Dr. Cohn, Assistent am Mount Sinai-Hospital in New York, hat in Freiburg 98 Sektionsfälle ohne besondere Auswahl einer genauen makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Die in dem Wieselschen Kalium bichromicum-Gemisch oder in Müller-Formol gehärteten Nebennieren wurden durch mehrfache parallel zueinander geführte Quer- bezw. Längsschnitte in schmale Scheiben zerlegt und an diesen die Ausdehnung der Marksubstanz zunächst makroskopisch geschätzt, dann die mikroskopische Untersuchung angeschlossen. Eine exakte Bestimmung der Marksubstanz wäre nur durch sorgfältige Ausschälung und Wiegen möglich. Ebenso wurde in allen Fällen nur das chromaffine Gewebe der Nebenniere, nicht das des übrigen Körpers bestimmt.

Die Resultate der makroskopischen und mikroskopischen Größenbestimmungen der Marksubstanz waren folgende:

In 12 Fällen von Hypertrophie des linken Ventrikels bei chronischer Nephritis bezw. ausgedehnter Atherosklerose fand sich nur 3mal Hypertrophie der Marksubstanz, also in 25 Proz.

In 5 Fällen von vorgeschrittener Schwangerschaft fand sich 2mal Hypertrophie (40 Proz.).

Daß diese Hypertrophien der Marksubstanz, falls sie überhaupt zur Nephritis und Atherosklerose in Beziehung gesetzt werden dürfen, nicht auf die Herzhypertrophie zurückzuführen sind, geht daraus hervor, daß

in 23 weiteren Fällen von chronischer Nephritis und Atherosklerose, bei denen keine ausgesprochene Hypertrophie des linken Ventrikels bestand, dennoch in 8 Fällen, d. h. in 34 Proz., eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes gefunden wurde.

Schur und Wiesel haben schon selbst in ihren letzten Publikationen die von ihnen früher geäußerte Hypothese, daß die Markhypertrophie mit der Blutdruckerhöhung in Verbindung gebracht werden könnte, fallen gelassen und nur den vorsichtigen Satz aufgestellt: „Nierenveränderungen beinflussen die Funktion des chromaffinen Systems".

Zählen wir nun alle Fälle von chronischer Nephritis, sowie Herz- und Gefäßerkrankungen, gleichgültig ob Hypertrophie des linken Ventrikels vorlag oder nicht, zusammen, so sind das 35, darunter 11 Fälle mit Markhypertrophie, d. h. 31 Proz. Demgegenüber stehen 63 Fälle ohne Nieren-, Herz- oder Gefäßerkrankungen, darunter 12 mit Markhypertrophie = 19 Proz. Danach scheint allerdings die Markhypertrophie in Fällen von Erkrankungen der Zirkulations- und Harnorgane etwas häufiger aufzutreten als sonst, aber diese Differenz ist doch zu gering, um daraus irgendwelche gesetzmäßige Beziehungen ableiten zu können. Diese Differenz verliert noch mehr an Bedeutung, wenn man berücksichtigt, daß der Grad der Hypertrophie sowohl in der einen, wie in der anderen Kategorie von Erkrankungen ein sehr wechselnder ist.

Ergaben diese Untersuchungen nur eine bedingungsweise Bestätigung der Wieselschen Befunde am menschlichen Material, so mußten die mikroskopischen Untersuchungsergebnisse auch nach einer anderen Richtung hin berücksichtigt werden. Wiesel fand bei den Tierexperimenten zwar keine makroskopisch erkennbare Hypertrophie (ein Fall ausgenommen), wohl aber mikroskopisch die Zeichen einer Markgewebswucherung in Gestalt von Rundzellenbildungen, die er als Sympathicusbildungszellen deutet. Es fragte sich daher, ob nicht bei der individuell verschiedenen Mächtigkeit des Nebennierenmarkes in dem Nachweis der Sympathicusbildungszellen die besondere Wucherung des Markgewebes bei Nephritis und Erkrankungen der Zirkulationsorgane festgestellt werden könnte.

Für die Beurteilung dieser Rundzellenherde ist natürlich die genaue Analyse derselben notwendig. Man muß in der Nebenniere nach den Untersuchungen des Herrn Dr. Cohn dreierlei verschiedene Rundzellenbildungen unterscheiden. Die erste Gruppe stellen die durch die sorgfältigen Untersuchungen Wiesels genauer bekannt gewordenen Sympathicusbildungszellen dar, welche sich am besten in den früheren fötalen Monaten als geschlossene Zellhaufen in der Nebennierenrinde nachweisen lassen. Diese Zellhaufen zeigen keine genetischen Beziehungen zum Gefäßsystem, sind meist scharf umrandet, die Zellen gleichen sich, von der verschiedenen Größe abgesehen, sehr. Die kleineren haben einen fast homogen erscheinenden Kern, die größeren einen Kern mit zierlichem, regelmäßig gebautem Chromatingerüst. Eine Mischung mit anderen Zellformen ist nicht zu finden.

Davon völlig verschieden sind die in den letzten fötalen Monaten sehr deutlich werdenden Rundzellenhaufen, die sich durch ihre zerstreute Anordnung, verwaschene Grenzen und nahe Beziehungen zum Gefäßsystem auszeichnen und bei geeigneter Färbung leicht als Blutbildungsherde erkannt werden, welche aus Myeloblasten und Erythroblasten zusammengesetzt sind. Diese Blutbildungsherde, die ziemlich reichlich vertreten sein können, verschwinden nach der Geburt völlig. Bei

kongenitaler Syphilis treten sie besonders deutlich hervor und sind die Quelle der leukämischen Infiltrate bei myeloischer Leukämie. Sie werden ebenso wie die physiologischen Blutbildungsherde der Niere sehr leicht mit pathologischen Entzündungsherden verwechselt.

Diese letzteren stellen eine dritte Kategorie von Zellherden dar, die in ihrer zerstreuten Anordnung, ihrer ausgesprochen perikapillären Lagerung, ihrer unscharfen Begrenzung den Blutbildungsherden ähneln, sich aber in ihrer feineren Zusammensetzung von ihnen unterscheiden. Geeignete Färbungen, insbesondere Pyroningemische, lassen sofort die reichliche Anwesenheit typischer Plasmazellen erkennen. Dazwischen finden sich vereinzelte kleine Lymphocyten und größere protoplasmareiche Zellen mit großem Kern, der ein zierliches Reticulum und deutliche Kernkörperchen aufweist. Die Zellen gleichen den großen Zellen der Keimzentren der Lymphknoten. Eine sichere Entscheidung, ob Lymphoblasten oder Myeloblasten vorlagen, konnte nicht gefällt werden, da die spezifischen Granula der Lymphoblasten (Schridde) an dem Leichenmaterial nicht mehr nachzuweisen waren. Sichere Erythroblasten wurden vermißt. Also scheint es sich hier im Gegensatz zu den Blutbildungsherden der spätfötalen Periodé um eine vorwiegend das lymphatische Gewebe betreffende Zellwucherung zu handeln. Sie sind die charakteristischen Merkmale für chronische Reizzustände der Nebenniere in dem extrauterinen Leben.

Es fragt sich nun, welcher von diesen drei Kategorien von Rundzellenbildungen diejenigen Rundzellenhaufen angehören, welche man in der Marksubstanz der Nebennieren bei chronischen Erkrankungen der Nieren und der Zirkulationsorgane findet. Unter den 98 Fällen fanden sich insgesamt 18mal Rundzelleninfiltrate, d. h. in 18 Proz., welche in ungefähr gleichem Prozentsatz auf die Fälle von Nephritis und Gefäßerkrankung einerseits, sonstige Krankheiten andererseits verteilt waren, wobei die Fälle von Neugeborenen, Fälle von Syphilis und Tuberkulose nicht mitgezählt wurden. Diese Rundzellenanhäufungen fanden sich bei ausgesprochener Markhypertrophie nicht häufiger als sonst. Das zeigte schon, daß keine direkten Beziehungen zwischen diesen Rundzellenbildungen und Markhypertrophie bestehen konnten. Die spezifischen Färbungen ergaben, daß es sich in allen 18 Fällen von Rundzellenanhäufung im extrauterinen Leben um lymphatische Zellwucherungen mit reichlicher Bildung von Plasmazellen, niemals aber um Sympathicusbildungszellen handelt, mit denen sie bei gewöhnlicher Hämatoxylinfärbung wohl verwechselt werden könnten.

Es ist Herrn Dr. Cohn also nicht gelungen, die Angaben von Wiesel über das Auftreten von Sympathicusbildungszellen im Nebennierenmark zu bestätigen. Vielleicht liegt das an dem verschiedenen Material, doch wäre es auffallend, wenn unter den 37 Fällen von chronischer Nephritis bezw. Herzgefäßerkrankungen in keinem einzigen die von Wiesel öfter gesehenen Herde von Sympathicusbildungszellen aufgetreten wären. Dagegen stimmen die Ergebnisse der Cohnschen Untersuchungen mit den von Bittorf, allerdings an einem sehr kleinen Material von 8 Fällen erhobenen Befunden überein, welcher ebenfalls keine Beziehungen zwischen Nieren- und Herzerkrankungen einerseits und Markhypertrophie andererseits feststellen konnte und die von ihm noch häufiger als in den Cohnschen Fällen gesehenen Rundzellenbildungen ausschließlich für Lymphocyten hält.

Mit dem Nachweis des Fehlens von typischen Sympathicusbildungszellen ist natürlich nicht gesagt, daß eine Wucherung der Markzellen

bei Nephritis und Gefäßerkrankungen überhaupt nicht vorkäme. Im Gegenteil sprechen manche Befunde, wie das gedrängte Aneinanderliegen relativ kleiner Markzellen in gewissen Fällen dafür. Ich habe in einem Falle eine deutliche Mitose in einer Markzelle gefunden. Nur läßt sich nach den Cohnschen Untersuchungen nicht beweisen, daß diese Neubildung nach dem Typus der embryonalen Markbildung verläuft.

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, worauf die Differenzen in den Befunden Wiesels einerseits, Bittorfs und Cohns andererseits zurückzuführen sind. Es sei noch erwähnt, daß unter den 18 Fällen mit Rundzelleninfiltrationen des Markes 12 Fälle über 50 Jahre, 2 von mittlerem Alter und einer unter 30 Jahren war.

Da Wiesel ursprünglich die Ansicht geäußert, daß die Vermehrung des Nebennierenmarkes eine Begleiterscheinung von Herzhypertrophie sein könnte, so versuchte Herr Dr. Cohn, experimentell Atherosklerose durch Adrenalininjektionen zu erzeugen in der Hoffnung, dadurch sekundär eine Herzhypertrophie zu erzielen, wie sie von verschiedenen anderen Autoren, neuerdings erst von Grober, beschrieben worden ist.

Die an 10 Kaninchen vorgenommenen Versuche wurden in dem Laboratorium des Kollegen Straub, der Herrn Dr. Cohn seine freundliche Hilfe lieh, und zwar in zwei Reihen ausgeführt. In der einen fand die gewöhnliche Behandlung mit wiederholten Einspritzungen größerer Adrenalindosen (0,1—0,6 mg) statt, in der anderen wurde die in dem Straubschen Laboratorium von Kretschmar ausgearbeitete Methode länger dauernder Infusion adrenalinhaltiger Kochsalzlösungen angewandt. Jede Infusion dauerte $1^1/_2$—2 Stunden. Die mit der Kochsalzlösung jedesmal infundierte Menge Adrenalin betrug 0,7—1,0 mg. In der ersten Gruppe schwankt die Zahl der Injektionen zwischen 3 und 32. Die längste Lebensdauer betrug 45 Tage. In der zweiten Gruppe konnten die langdauernden Infusionen 3—10mal wiederholt werden. In dieser zweiten Gruppe, wo große Adrenalindosen sehr langsam dem Tierkörper einverleibt wurden und der Blutdruck während der ganzen Infusion konstant 75—100 Proz. über die Norm erhöht war, wurden bei den Sektionen gar keine Veränderungen an den Aorten gefunden. An den Herzen war keine sichtbare Hypertrophie festzustellen. Die Wägung der einzelnen Herzabschnitte unterblieb. Die Nebennieren waren völlig normal bis auf einen Fall, wo einige wenige Plasmazellen bei einem Tier mit nur 3 Infusionen gefunden wurden.

Unter den Tieren der ersten Reihe zeigten alle, mit Ausnahme des ersten, welches nach der 3. Injektion zugrunde ging, schwere Veränderungen an den Aorten, welche makroskopisch wie mikroskopisch die bekannten Bilder der Mediaverkalkung und Aneurysmabildung zeigten. Der Vergleich der beiden Versuchsreihen bestätigt zunächst aufs beste die Straubsche Annahme, daß nicht die Menge des Giftes an sich, die bei den einzelnen langsamen Injektionen recht große waren, sondern die Reaktionsgeschwindigkeit das Maßgebende ist. Die Hoffnung, bei diesen Tieren einen besonders leistungsfähigen linken Ventrikel zu finden, erwies sich als trügerisch. Die Ventrikel zeigten sich dilatiert, aber nicht besonders verdickt und ließen auf Flachschnitten schon makroskopisch ganz kleine, gelegentlich auch etwas größere Herdbildungen erkennen, welche dem Sitz und dem Aussehen nach an frische Myocardschwielen beim

Menschen erinnerten. In einem Fall fanden sich Herde von ca. 5 mm Durchmesser. Diese Herdbildungen, die sich auch mikroskopisch als ältere und frischere anämische Nekrosen mit Granulationsgewebs- und Narbenbildung erwiesen und sich von den bereits durch Kurt Ziegler beschriebenen Herzveränderungen bei Adrenalininjektionen nur durch ihre relative Größe unterschieden, erklären die Dilatation des linken Ventrikels und den gelegentlichen plötzlichen Tod solcher Tiere vollkommen, wobei allerdings nach Straub die bei den einzelnen Injektionen wechselnde Reaktionsgeschwindigkeit der Giftwirkung in Betracht gezogen werden muß. Diese Herde liegen wie beim Menschen an der vorderen und hinteren Wand des Ventrikels in den mittleren Muskelschichten und sind wohl auf die länger dauernde muskuläre Gefäßsperre zurückzuführen. Diese schweren Herzveränderungen müssen bei der physiologischen Verwertung der Adrenalinexperimente an den Kreislauforganen stets genügend in Betracht gezogen werden. In den Nebennieren dieser Fälle war nach dem ganzen Verlauf der Experimente, bei denen keine genügende Hypertrophie trotz der Arteriosklerose erzielt war, keine Veränderung zu erwarten. Doch fanden sich in 2 Fällen, und zwar bei denjenigen Tieren, welche die meisten Einspritzungen erhalten hatten, sehr deutliche Rundzelleninfiltrate mit reichlichen Plasmazellen im Nebennierenmark, die genau den beim Menschen gefundenen Zellherden glichen. Wie bei diesen Tieren, die gar keine anderen Krankheitssymptome aufwiesen, diese Zellbildungen zu erklären sind, bleibt zweifelhaft. Ein Aufschluß über einen etwaigen Zusammenhang zwischen Herzhypertrophie und Nebennierenmarkveränderungen im Sinne Wiesels haben diese Experimente nicht erbracht.

XVIII.

Herr Robert Meyer-Berlin:

Zur normalen und pathologischen Anatomie der accessorischen Nebennierenrinde des Genitalgebietes.

Meine Herren! Es ist Ihnen bekannt, daß accessorische Nebennierenrindenknötchen von der Nebenniere abwärts am Plexus spermaticus bis in die Nähe der Keimdrüsen vorkommen. Ausnahmsweise können sie sogar in der Keimdrüse selber liegen, es ist jedoch sehr bezeichnend, daß der einzige Fall, in welchem ich ein solches Knötchen in den peripheren Hodenschichten eingebettet fand, wie Sie hier sehen, einen älteren Fetus mit fehlendem Descensus betrifft. Nur in einem Falle traf ich ein Knötchen im Rete testis, sonst stets am Nebenhoden oder im Samenstrange aufwärts bis in den Leistenkanal und bei weiblichen Feten und Kindern meist im Lig. latum nahe dem Ovarium und an der hinteren Beckenwand. Ich vertrete noch ebenso wie früher die Ansicht, daß die Knötchen infolge des Descensus der Keimdrüsen bezw. ihrer Bänder von der ursprünglich benachbarten Nebenniere mit heruntertransportiert werden, während ich der Ansicht von Rossa und Pick, der sich auch Poll (in Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte) angeschlossen

hat, nicht beipflichten kann, daß es auch autochthone Nebennierenrindenknötchen kaudal von dem Hauptorgan gibt. Solche könnten meiner Meinung nach nur an der hinteren Bauchwand liegen, keinesfalls aber an der Tube, welche dem Ursprungsgebiete der Nebennierenrinde gar nicht benachbart ist, sondern durch die Keimdrüse von letzterem getrennt liegt. Tatsächlich kommen auch Knötchen von dem charakteristischen Bau der Nebennierenrinde gar nicht an der Tube und der Mesosalpinx vor, sondern die von Rossa und Pick (Poll) bei Erwachsenen als solche gedeuteten Knötchen haben einen rein epithelialen Bau und liegen meist in und unter Adhäsionsmembranen auf und in der Serosa oder doch dicht darunter. An den ausgeheilten Stellen früher entzündlicher Partien an der Serosa kann man meist noch Spuren der Entzündung finden. — Niemals liegen diese „Serosaknötchen“ zwischen den beiden Blättern des Lig. latum.

Mein Schüler Herr Dr. Bertoloni hat sich nun der Mühe unterzogen, an Gefrierschnitten durch Tuben und Ligamente insbesondere bei Tubargraviditäten solche Knötchen aufzusuchen und sie mit den bekannten Färbemitteln auf Lipoide zu untersuchen, mit völlig negativem Erfolge. Andererseits ist es mir gelungen, im Granulationsgewebe das Eindringen der Serosaepithelien und ihre Abschnürung zu verfolgen und in den verschiedensten Stadien der Entzündung, zuweilen an ein und demselben Präparate, die Bildung der Knötchen zu verfolgen. Dieses geschieht meiner Meinung nach auf verschiedene Weise; erstens durch Vermehrung der im Bindegewebe abgeschnürt liegenden Epithelien und zweitens dadurch, daß Reste des Serosaepithels Spalten zwischen Oberfläche der Tube bezw. Lig. latum und Adhäsionsmembran auskleiden und diese Spalten stellenweise durch Wucherung des Serosaepithels ausgefüllt werden. In ersterem Falle liegen die Knötchen im Bindegewebe sei es der Tubenwand oder auch der organisierten Adhäsionsmembranen, in letzterem Falle liegen sie in den epithelialen Spalten, welche die Grenze der früheren Tubenoberfläche zu den Adhäsionen bilden, oder wenn diese wieder resorbiert werden, auf der Tubenserosa. Niemals nehmen diese Knötchen die Struktur der Zona fasciculata an.

Hiermit scheint mir diese Frage völlig klar zu liegen und wir sind nicht genötigt, für das Serosaepithel der Tuben und Lig. latum eine besondere palingenetische oder ontogenetische Disposition anzunehmen. welche überdies theoretisch eher zur Bildung eines Keimdrüsenoberflächenepithels führen würde als zu Nebennierenepithel.

Was nun den Bau der echten Nebennierenrindenknötchen anbelangt, so ist bekannt, daß Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis in wechselnder Menge vorkommen. Die Zona fasciculata ist die häufigste und stets am besten ausgebildete, während die Zona reticularis meist undeutlich ist und zuweilen einem mehr fibrösen zentralen Kern des Knötchens Platz macht. Die Zona fasciculata kann ich Ihnen an einem accessorischen Knötchen schon beim Fetus von 3 Monaten gut ausgeprägt zeigen, während ich eine deutliche Zona glomerulosa erst bei Feten im 7. Monat vorzeigen kann. — Ich erwähne nur diese nicht so ganz seltene Gliederung in 2—3 Schichten bei Feten deswegen, weil sie merkwürdigerweise bei 4 Fällen von Erwachsenen, in denen ich accessorische Nebennierenrinde in Lig. latum fand, fehlte; hier war nur eine Zona fasciculata vorhanden, die, wie bemerkt, schon beim Fetus von 3 Monaten erkennbar ist. — Es könnte danach scheinen, als ob die Knötchen nicht ent-

wicklungsfähig seien, und diese Ansicht könnte gestützt werden durch die Tatsache, daß bei Feten und Kindern die Befunde von Knötchen sehr viel häufiger sind als bei Erwachsenen. Ein großer Teil muß also wohl zugrunde gehen.

Poll hat nun die These aufgestellt, daß die Zona glomerulosa die Keimschicht der Nebennieren darstelle, analog dem Stratum Malpighi der Haut. Trotzdem nun unsere Knötchen keine Glomerulosa ausgebildet haben, sind sie in den peripheren Schichten und zwar scheinbar ausschließlich hier proliferationsfähig. In 2 Fällen vermehren sich die Rindenzellen in konzentrischen Bahnen und in einem Falle sogar recht lebhaft, so daß die offenbar noch jugendlichen Zellen, klein an Zelleib mit kleinen runden, dunkelgefärbten Kernen nicht nur in der Kapsel, sondern noch außerhalb der Kapsel im Bindegewebe des Lig. latum wuchern.

Somit haben wir hier eine Analogie zum peripheren Wachstum embryonaler Organe (z. B. Keimdrüsen, Nieren); obgleich also die Glomerulosa nicht zum Ausdruck kommt, bleibt doch die Proliferationsfähigkeit den peripheren Zellreihen vorbehalten.

Der letzte vorgezeigte Fall betrifft eine Tubargravidität, und ich möchte nicht versäumen hervorzuheben, daß ich diese als Ursache der Hyperplasie des Nebennierenknötchens ansehe. Ich habe nämlich öfters bemerkt, daß bei Tubargravidität allerlei Gewebe hyperplasieren und glaube, daß die vorher schon bestehenden entzündlichen Veränderungen, welche zum Teil auch Ursache der Tubargravidität sein können, im Verlaufe dieser neue Nahrung erhalten (Hyperämie) und lebhafter werden, so besonders die epithelialen Heterotopien der Tubenschleimhaut und der Serosa, die hyperplastischen Wucherungen der Tubenwand, das Granulationsgewebe, welches dabei decidualen Charakter annehmen kann, sogar das Fettgewebe, welches in die Tubenwand eindringen und die degenerierte Muskulatur ersetzen kann u. a. Der hyperplastischen Wucherung des Nebennierenknötchens, welche allerdings keine sehr bedeutende ist, kann man nun nicht ansehen, ob sie weitere Folgen haben könnte. Immerhin gibt sie der Annahme Nahrung, daß auch Geschwülste aus solchen Knötchen entstehen können, wie sie ganz vereinzelt schon beschrieben sind. — Zum Schluß erlaube ich mir, Ihnen von einer als „Ovarialtumor" mir von Herrn Dr. Wegscheider übergebenen, vielfach hämorrhagischen Geschwulst Präparate zu zeigen, die mich anfangs an einen Luteinzellentumor denken ließen. Neben der Vakuolisierung der Zellen, dem alveolären Bau einzelner Stellen fallen aber große Strecken durch die Anordnung der polymorphen epitheloiden Zellen in Strängen von 1—2 Reihen mit sehr feinen bindegewebigen Septen durch ihre bedeutende Aehnlichkeit mit normalem Nebennierengewebe und noch mehr mit den soliden Tumoren der Nebenniere und den Grawitzschen Geschwülsten sehr ins Auge. Ebenso ist eine Oberarmmetastase gebaut, welche sich nach Esmarch-Kompression ausbildete; die Patientin starb an Metastasen. — Da ich in 150 Ovarialtumoren keine ähnlichen Bildungen wiedergefunden habe, so glaube ich die sprechende Aehnlichkeit mangels anderer Beweise für die Diagnose auf eine maligne Geschwulst aus accessorischer Nebennierenrinde anführen zu dürfen und bitte die Herren, welche mit Grawitz-Geschwülsten größere Erfahrung haben, die Präparate daraufhin begutachten zu wollen. Es sind bekanntlich vereinzelte derartige Fälle schon beschrieben.

Diskussion zu den Vorträgen XVI—XVIII:

Herr Dietrich: Ich möchte zu dem Vortrag von Herrn Aschoff bemerken, daß ich versucht habe, auf biologischem Wege den Adrenalingehalt in Nebennieren unter normalen Verhältnissen und bei chronischer Nephritis zu prüfen, und zwar mit Berücksichtigung des Nebennierengewichts und des Körpergewichts. Es ist das möglich durch Einwirkung von gleichmäßig hergestellten Extrakten auf das Froschauge nach Ehrmann. Die Resultate leiden natürlich sehr unter wechselnder Brauchbarkeit des Materials, es ließen sich aber bisher keine wesentliche Differenzen im Gehalt an blutdruckerhöhender Substanz nachweisen. Die Untersuchungen werden noch fortgesetzt.

Herr Lubarsch: Zu dem Vortrage des Herrn Stoerk muß ich bemerken, daß ich selbst immer darauf hingewiesen habe, daß es Nierentumoren gibt, die von den hypernephroiden nicht mit Sicherheit — vor allem in vorgeschrittenen Entwicklungsstadien — zu unterscheiden sind. Das gilt besonders von den Angioepitheliomen (Marchand) oder Endotheliomen, wie sie v. Hansemann nennt. Im übrigen ist aber die Gesamtheit der seinerzeit von mir aufgestellten Merkmale über Bau der betreffenden Tumoren und die Struktur der Zellen der hypernephroiden Tumoren für die Genese charakteristisch, zumal sich weitgehende Uebereinstimmungen zwischen derartigen Nieren- und primären Nebennierentumoren finden. Es ist ferner kein Zweifel, daß auch in gewöhnlichen Nebennierenstrumen echte Hohlräume und Cysten vorkommen; Unterschiede bestehen freilich im Glykogengehalt insofern, als in den Adenomen der Nebennierenrinde nur sehr selten und meist sehr spärlich Glykogen zu finden ist. — Was nun die papillären Wucherungen in angeblichen hypernephroiden Nierentumoren anbetrifft, so möchte ich an die schon vor ca. 11 Jahren gemachten Mitteilungen von Ricker erinnern, daß in der Nachbarschaft von versprengten Nebennierenkeimen sich kleine Nierencysten finden. Das ist sogar recht häufig nachweisbar und es ist sehr wohl möglich, daß bei stärkerem blastomatösen Wachstum des Nebennierenkeims auch solche Nierencystenteile mit in die Wucherung hineingezogen werden.

Herr Beneke: Den Ausführungen der Herren Marchand und Lubarsch schließe ich mich im wesentlichen an. Ich glaube, daß Carcinome der Harnkanälchen ebenso wie maligne suprarenale Tumoren in der Niere vorkommen und sich makroskopisch sehr ähnlich sehen können. Als Beweise für die Nebennierennatur der fraglichen Tumoren möchte ich, abgesehen von der histologischen Struktur, auf das multiple Vorkommen in dem Sinne, daß gutartige Nebennierenknoten in beiden Nieren gleichzeitig mit maligner Degeneration eines einzelnen vorkommen, hinweisen. Ferner ist das Vorkommen von Nierengeschwülsten maligner Natur, welche an irgendeiner Stelle von nicht blastomatösem, einfachem Nebennierengewebe ausgehen, für ihre Auffassung als Nebennierengeschwülste meines Erachtens ganz beweisend. Ich habe selbst den ersten derartigen Fall beobachtet (Zieglers Beitr., Bd. 9), seitdem sind noch einige (Hanau, Lubarsch) beschrieben worden.

Herr Stoerk (Schlußwort): Ich bin durch die Deutung, welche Herr Marchand den von ihm demonstrierten Objekten gegeben hat, nicht ganz überzeugt worden, weil es mir durchaus nicht ausgeschlossen erscheint,

daß der Pankreastumor als Metastase des Nierentumors zu deuten wäre. Ich kenne solche scheinbar wohlabgegrenzte, auch mikroskopisch überaus regelmäßig gebaute, metastasierende Nierentumoren von Grawitzschem Typus. Die Betrachtung der mikroskopischen Bilder Marchands hat mich in letzterer Auffassung noch bestärkt: der reichliche Gehalt an Glykogen scheint mir diesbezüglich besonders charakteristisch, ich habe Glykogen immer wieder in Grawitzschen Nierentumoren, niemals in auffälliger Menge in primären Nebennierenrindentumoren, aber auch nie in versprengten hyperplastischen (nämlichen hypertrophierenden) Nebennierenrindenelementen gesehen.

Die von Herrn Beneke zitierten Fälle Grawitzscher Nierentumoren — es kommen diesbezüglich sicher auch Verwechslungen mit den mir wohlbekannten, speziell auch in papillären Nierengeschwülsten häufigen Ansammlungen der von Marchand erwähnten, mit doppeltbrechender Substanz beladenen Zellen (Phagocyten) vor — kenne ich natürlich, bin aber bezüglich dieser Fälle der Ansicht, daß es nicht auszuschließen wäre, daß hier in der Niere entstandene Grawitzsche Tumoren zufällig in derselben Niere vorfindliche Nebennierenrindenversprengungen durch- oder umwachsen hätten.



...itzung.

...XIX.

...-Königsberg i. Pr.:

...it schleimhäutiger Innenfläche.

...gur im Text.

...llen Bedeutung als typisches Beispiel
...biet von Geschwulst und Mißbildungen
...Tumor vorlegen, der aus dem Uterus
...die wegen periodischer Blutungen in
...umor saß, nach dem freundlichen Be-
...e r g e r, an der Vorderwand des Uterus
...derben Stiel fest und hing durch den
...Finger durchgängigen Muttermund in
...Teil der Scheide herab (cf. die neben-
...izze). An der Basis war der Tumor
...eur abgetragen worden.
...r der Härtung etwa hühnereigroße Ge-
...emonstration des Tumors, von mikro-
...Präparaten und einer Abbildung), ge-
... sofort dadurch einen sehr eigenartigen
...aß ein durch den unteren Teil des
...führter Schnitt eine Höhle eröffnete,
...d seiner innersten Schicht, die ganz
...ter des Uteruscavums entsprach. Der
...tand aus einem grau-weißen zähen
...e äußere Form des polypösen Tumors
...anz der eines submukösen Myoms.
...d der Stiel des Tumors auf vielfachen
...elegten mikroskopischen Schnitten sich
...s solid erwies und aus einfacher glatter
... zusammengesetzt, ergaben Schnitte
...entralen Hohlraum auch mikroskopisch
... dem Verhalten der Uterusschleimhaut.
...re radiäre Anordnung auffallende Be-
...e stellenweise übrigens eine Dicke bis
...mikroskopisch völlig mit dem Bau der
...esten nach innen eine kontinuierliche
...n (sicherer Flimmerbesatz nicht nach-
... einem ziemlich großzelligen Stratum
...chläuche, einige derselben auch in der
...Nester bildend.



Diese eigenartige Drüsenanordnung mußte schon von Anfang an dagegen sprechen, das Ganze als ein einfaches Adenomyom mit einem größeren cystischen Raum aufzufassen. Aber auch der Sitz der Bildung spricht keineswegs für eine Genese, wie sie v. Recklinghausen seinen Adenomyomen zugesprochen hat. — Es käme dann zweitens in Betracht, den Tumor von der Uterusschleimhaut abzuleiten, entstanden durch entzündliche Vorgänge, wie das R. Meyer für das diffuse Adenom des Uterus für wahrscheinlich hält. Das ist für unseren Fall aber auch abzulehnen, zumal auch mikroskopisch irgendwelche Anzeichen einer bestehenden oder abgelaufenen Entzündung nicht nachzuweisen sind.

Nach Ausschluß dieser Erklärungsmöglichkeiten habe ich mich der Auffassung meines Assistenten, Herrn Dr. Ungermann, der die seltene Bildung noch ausführlicher mitteilen will, angeschlossen, in einer entwicklungsgeschichtlichen Störung der Müllerschen Gänge die Entstehung des Tumors zu suchen. Man könnte an die abnorme Entstehung eines Seitensprosses eines Müllerschen Ganges denken oder die Anomalien bei ihrer Vereinigung.

Ob man die Bildung, zu der auch in der umfassenden Zusammenstellung von R. Meyer zunächst ein völliges Analogon der Literatur nicht aufzufinden war, als eine Geschwulst oder eine Mißbildung oder Fehlbildung bezeichnen will, ist wohl recht schwer zu entscheiden. E. Albrecht würde sie vielleicht Hamartom nennen nach seiner Nomenklatur. Aber das tut nicht viel zur Sache. Nach der äußeren Form und dem reichlichen muskulösen Ringe würde ich eher für die Bezeichnung Geschwulst plädieren. Jedenfalls ist die Bildung ein neues Beispiel für die nahe Verwandtschaft einer gewissen Gruppe von Geschwülsten zu den Mißbildungen.

Diskussion:

Herr Schmorl: Ich habe einen analogen Fall wie Herr Henke beobachtet, nur war hier die Muskulatur nicht so stark entwickelt.

Herr Gierke: Ich habe einen Tumor bei einem jungen Mädchen beobachtet, der operativ entfernt wurde. Er erstreckte sich seitlich vom Uterus in das rechte Ligamentum latum hinein. Beim Abtragen des Stieles quoll Schleimhaut hervor. Die Kommunikation mit der Uterusschleimhaut wurde bei der Operation nicht sicher beobachtet. In dem Hohlraum war verändertes Blut. Die Innenfläche war mit einer sehr dicken Schleimhaut von demselben Baue wie im Uterus vorhanden und mit Blutungen durchsetzt. Die äußere Wand besteht aus bindegewebig durchsetzten geschichteten Muskellagen. Da die Abgangsstelle beider Tuben vom Uterus deutlich an den normalen Stellen festgestellt war, ist ein rudimentäres Nebenhorn des Uterus auszuschließen. Ich glaube, daß hier eine partielle Verdoppelung oder Verzweigung des Müllerschen Ganges vorliegt.

Herr Rob. Meyer: Ich erinnere an einen von Bauereisen veröffentlichten Fall, welcher sich von dem des Herrn Henke dadurch unterscheidet, daß der mit einem zentralen Lumen und einem Muskelmantel versehene „Tumor“ nicht polypös ist und daß er mit dem Lumen des Uterus zusammenhängt; ich deute sowohl diesen, als auch in Uebereinstimmung mit Herrn Henke den hier vorgestellten Fall als eine Art Uteruslumen, welches durch Abtrennung eines Teiles vom Müllerschen

Epithel, also von Verlagerung in die Uterusmuskulatur im Embryonalleben entstanden ist. Ich weiche von Herrn Henke nur darin ab, daß ich den Polypen nicht „Tumor“ nennen möchte, jedenfalls nicht im Sinne eines Blastoms; ich nehme an, daß in dieser sekundär abgetrennten Schleimhauthöhle durch Schleimproduktion eine Retention und Dilatation stattfindet, durch welche die Muskulatur konzentrisch angeordnet wird, soweit sie dieses nicht von Haus ist und daß sie arbeitshypertrophisch wird. Die Polypenform ist dabei als sekundär außer Betracht zu lassen.

XX.

Herr Zieler-Breslau:

Ueber ein malignes Myom der Haut.

Meine Herren! Die Frage der malignen Leiomyome hat im letzten Jahrzehnt eine derartige Förderung erfahren, daß jetzt wohl eine allgemeine Uebereinstimmung darüber bestehen dürfte, daß es sich bei den zu dieser Gruppe gehörenden Geschwülsten nur um den Uebergang von gutartig zu bösartig wuchernden Muskelzellen handelt. Allerdings bieten diese Geschwülste gelegentlich diagnostische Schwierigkeiten insofern, als in manchen Fällen, wie in dem, von dem ich Ihnen Schnitte vorführe, eine außerordentliche Mannigfaltigkeit der Zellform sich findet, wodurch der Gedanke an eine sarkomatöse Bildung nahe gelegt werden kann. Nicht immer ist vielleicht auch die Entscheidung so leicht wie hier, wo ein Gerüst, d. h. fibröse Zwischensubstanz, stellenweise völlig fehlt, von einer Sarkombildung im Myom also keine Rede sein kann. Daß hier sich alle Uebergänge von typischen Muskelzellen bis zu großen Riesenzellen von den abenteuerlichsten Formen verfolgen lassen, ist ja nicht unbedingt gegen die Diagnose Sarkom zu verwerten, dürfte aber im Verein mit dem für die malignen Myome charakteristischen Freisein von bindegewebiger Zwischensubstanz die Diagnose sichern (zumal auch ein Einwuchern ins Nachbargewebe und in Gefäße sich nachweisen läßt), trotzdem hier eine Metastasenbildung noch nicht vorliegt, wenigstens klinisch nicht nachweisbar ist.

Der vorliegende Fall bietet auch noch insofern ein gewisses Interesse, als er meines Wissens der erste ist, bei dem ein primäres malignes Myom der äußeren Haut beobachtet worden ist[1]).

Bei einer sonst gesunden 67-jährigen Frau R. V. hatte sich seit 2 Jahren an der rechten Wange über dem Jochbein ein etwa kirschgroßer, ziemlich weicher, bräunlich-roter Tumor aus einer warzenartigen Bildung entwickelt; langsam und ohne Schmerzen. Klinisch machte die verschiebliche, von einer festhaftenden Hornlamelle bedeckte und halbkugelig sich vorwölbende Geschwulst fast den Eindruck eines Angioms. Der übrige Körper war völlig frei von ähnlichen Bildungen.

Isolierte Myome der Haut sind außerordentlich selten, aber gerade im Gesicht öfter beobachtet.

---

1) R. Sobotka erwähnt wenigstens in seiner sehr eingehenden (Literatur!) Arbeit (Klinische, histologische und vergleichende Beiträge zur Kenntnis der Cutismyome, Archiv für Dermatologie etc., Bd. 89, 1908) nichts Aehnliches.

Makroskopisch zeigte die Geschwulst auf dem Durchschnitt in der Peripherie ein markiges Aussehen. Die zentralen Abschnitte waren erweicht und von bräunlich-roter Farbe.

An den Schnitten sowie an den Photogrammen sehen Sie, daß der
esetzte Tumor an einzelnen Randbezirken noch das
s einfachen Myoms zeigt. Vielfach sieht man jedoch
ndabschnitten, ganz besonders aber nach der Mitte der
nach der Cutis hin, daß die Kerne der Muskelzellen
und dicker werden: teils oval, teils kugelig oder ganz
z die stäbchenförmige Gestalt tritt immer mehr zurück;
n die Kerne an Größe und Chromatingehalt gegenüber
ernd zu. Riesenkerne, Teilungsfiguren verschiedenster
sowie vielkernige Zellen der mannigfaltigsten Gestalt
es. Dabei bleibt der Zelleib noch lange spindelig, wie
kann, daß die Anordnung in Bündeln trotz starker
noch vielfach erhalten bleibt. Allerdings nimmt auch
eibes erheblich zu, vor allem in den Riesenzellen, so
und ganz besonders auch in den an die Cutis an-
itten große runde und oft ganz unregelmäßig begrenzte
edensten Form und zum Teil von gewaltiger Größe
nen nichts mehr an Gestalt und Anordnung normaler
iert. In diesen mittleren und tieferen, außerordentlich
en, die von reichlichen Hämorrhagien, zum Teil auch
tpigment durchsetzt sind, ist, abgesehen von den Ge-
ndegewebige Zwischensubstanz vorhanden oder, wenn
noch vorhanden, hyalin entartet (besonders in der peripheren Hälfte) wie auch ein Teil der Gefäße.

Es kann also keine Rede sein von einer Mischgeschwulst, ebensowenig von einem Nebeneinanderbestehen von Tumor und glatter Muskulatur, sondern es besteht ein direkter Uebergang der Muskelfasern zu sarkomartigen Zellen. So entsteht ein aus Spindel-, Rund- und Riesenzellen verschiedenster Gestalt und Größe zusammengesetztes Gewebe, das wohl ein sarkomähnliches Aussehen hat, aber kein Sarkom ist, sondern als malignes Myom bezeichnet werden muß.

Als bösartig muß die Geschwulst, abgesehen von der außerordentlichen Verwilderung des Zellcharakters[1]) und der mangelnden Zwischensubstanz, auch deshalb angesehen werden, weil an manchen Stellen ein deutliches Einwuchern der Myomzellen in das komprimierte Cutisgewebe, sowie in einzelne hyaline Gefäße nachgewiesen werden kann.

Ueber den Ausgangspunkt der Geschwulst läßt sich bei dem vorgeschrittenen Stadium nichts aussagen.

Diskussion:

Herr Beneke: Ich habe ein kleinerbsengroßes Myom von der Haut einer Extremität beobachtet, welches sehr bedeutende Schmerzen gemacht hatte und deshalb exstirpiert worden war. Ich habe es in einer vollständigen Serie untersucht und konnte eine so intime Beziehung zu einem Hautarterienstamm nachweisen, daß ich die Ueberzeugung bekommen habe, daß das Myom sich aus der Muscularis der Arterie entwickelt hatte.

---

1) Eine ähnliche Mannigfaltigkeit der Zellform kenne ich nur aus der Schilderung Kaufmanns von den malignen Rhabdomyomen der Prostata (Deutsche Chirurgie, Lief. 53, 1902).

Herr Lubarsch: Ich möchte zur Nomenklatur bemerken, daß man nicht, wie Herr Zieler das getan, promiscue die Bezeichnung „malignes (oder besser destruierendes) Myom“ und Myosarkom gebrauchen darf. Destruierende Myome sind solche, die bei vollständiger Aufrechterhaltung der typischen Muskulaturstruktur destruierend wachsen, Metastasen machen etc. (Fälle von Orth-Krische, Schlagenhaufer, Minkowski u. a.), während Myosarkome destruierende Geschwülste sind, in denen ausgebildete Muskelzellen mit ganz undifferenzierten oder entdifferenzierten, nicht als Muskelzellen zu erkennenden Zellen durchmischt sind. Denn Sarkome nennen wir eben nur die Stützsubstanzgeschwülste mit mangelhafter Gewebsreife.

Herr Zieler: Ein Ausgang der Geschwulst von der Gefäßmuscularis war nicht festzustellen, nur ein Einwuchern in Gefäße.

Herr Rob. Meyer: In Veits Handbuch der Gynäkologie (2. Aufl.) habe ich bei der Schilderung der Uterussarkome an den soeben von Herrn Lubarsch erwähnten Fällen von malignen Leiomyomen Kritik dahin geübt, daß bei ausgiebiger Untersuchung dieser Tumoren sich vielleicht mancher als Sarkom deuten ließe. So wurden in dem bekannten Falle von Langerhans stellenweise Zellveränderungen gefunden, welche man nur als Sarkomzellen erklären kann, und in dem Falle von Krische fand sich sogar in den Metastasen ein infiltrierendes destruierendes Wachstum, so daß man keine Ursache hat, solche Tumoren als zufällig metastasierende Myome zu bezeichnen. Solche Tumoren mit myomatösen Zellformen kann man muskelzellige Sarkome nennen.

Herr Orth: Ich muß trotz der Kritik des Herrn Meyer darauf bestehen, daß im Falle Krische nur Myomzellen, keine Sarkomzellen vorhanden waren.

Herr E. Fraenkel: Ich hatte vor einer Reihe von Jahren ein sehr großes Uterusmyom zu untersuchen, das durch Operation gewonnen war und dessen mikroskopische Untersuchung dasselbe als ganz reines Fibromyom erkennen ließ. Die sehr ausgeblutete Frau ging 5 Tage später zugrunde und ich war sehr überrascht, bei der Sektion eine große Anzahl kleiner derber Tumoren in beiden Lungen zu finden, die, teils an der Oberfläche, teils im Parenchym gelegen, sich mikroskopisch auch als ganz reine Fibromyome ohne jede Spur sarkomatöser Beimengungen erwiesen.

Herr Dürck: Als reines malignes Myom ist auch ein Fall zu bezeichnen, welchen ich vor einigen Jahren untersuchte. Das Myom war vom Uterus in die Vena uterina und weiter in die untere Hohlvene eingewachsen und kontinuierlich bis in den rechten Herzvorhof weitergewachsen. Dieser lange säulenförmige Tumor besteht durchaus aus glattem Muskel- und Bindegewebe ohne irgendwo sarkomatösen Charakter zu zeigen.

XXI.

Herr R. Maresch-Wien:

Ueber einen eigenartigen Tumor des Beckenzellgewebes.

Mit Tafel IV und V.

Meine Herren! Das Präparat, welches ich Ihnen hier vorlege, bildete einen zufälligen Nebenbefund bei der Obduktion eines 69-jährigen Mannes, der an putrider Bronchitis und gangräneszierender konfluierender Bronchopneumonie zugrunde gegangen war.

Bei der Revision des Situs der Baucheingeweide fiel auf, daß das Coecum etwas nach oben verdrängt war und in der Ileocöcalgegend, sowie unterhalb derselben (vom Peritoneum parietale glatt überzogen) eine etwa faustgroße Protuberanz von weicher Konsistenz lag. Sie erstreckte sich nach abwärts und zugleich gegen die Medianlinie zu bis zur Linea innominata und schien — auch das kleine Becken zum Teil ausfüllend — mit der rechten seitlichen Blasenwand in Zusammenhang zu stehen. Die Blase war mäßig ausgedehnt und ihr Konnex mit der Geschwulst schien ein inniger zu sein, so daß man den Eindruck hatte, als ob etwa ein — allerdings ungewöhnlich großes — Blasendivertikel sich aus dem kleinen Becken auf den rechten Darmbeinteller hinüberlegen würde. Das Cavum Douglasi war deutlich verengt.

Sonst war der Situs der intraperitonealen Organe vollkommen normal. Das ganz zarte Omentum war nirgends adhärent und leicht nach oben retrahiert.

Weiter wäre noch hervorzuheben, daß die Nieren nicht an normaler Stelle lagen, sondern daß eine Hufeisenniere der unteren Hälfte der Lendenwirbelsäule aufsaß. Sie wurde von zwei tiefer abgehenden Aa. renales und von einem Ast der A. meseraica inf. versorgt. Aus den nicht erweiterten Nierenbecken zogen die beiden Ureteren über den Hufeisenbogen nach abwärts.

Bei dem weiteren Freipräparieren des retroperitonealen Tumors ging ich in der Weise vor, daß das parietale Blatt des Bauchfells in der Höhe des oberen Darmbeinrandes durchtrennt und im Zusammenhang mit der Geschwulst von der Vorderfläche des M. ileopsoas stumpf abgelöst wurde, worauf die Beckenorgane, die Geschwulst und die Niere zusammen der Leiche entnommen werden konnten. Nun trachtete ich durch genaue Untersuchung der harnleitenden Wege, des Genitales und des Mastdarmes einen eventuellen Zusammenhang dieser Organe mit der Geschwulst nachzuweisen, um mich auf diese Weise über den Ausgangspunkt zu orientieren.

Die Blase war mit klarem Harn gefüllt, in ihrer Wand leicht verdickt, die Ureteren ließen sich leicht sondieren, die Prostata war etwas vergrößert, die Urethra normal. Die Hoden von gewöhnlicher Größe, ihr Parenchym braun, Nebenhoden, Vasa deferentia und die Plexus pampiniformes von normaler Beschaffenheit. Es ließ sich kein Zusammenhang der Geschwulst mit den genannten Organen — auch nicht mit dem Rectum — feststellen.

Noch vor Inzision des Tumors war zu konstatieren, daß er von dem oben erwähnten, aus dem Becken hervorragenden Anteil auch noch bis an die Hinterfläche und die beiden Seitenflächen der Blase reichte und sich nach abwärts bis an das Beckendiaphragma erstreckte.

Bei der Inzision des augenfälligsten, rechts neben und über der Blase liegenden Anteils quoll aus ihm eine Anzahl lappiger, graurötlicher weicher Gebilde hervor, die in ihrem Aussehen und in ihrer Konsistenz Thymuslappen nicht unähnlich waren. Sie waren teils rundlich, teils abgeplattet, erbsen- bis walnußgroß und hingen an langen, gefäßführenden, zarten Stielen. Diese gestatteten den Läppchen bei eröffneter Geschwulst eine auffallende Beweglichkeit, während sie im geschlossenen Tumor dicht nebeneinander lagen und sich gegenseitig leicht abplatteten. Die Stiele waren meist strangförmig, hie und da auch torquiert, teilten sich öfter dichotomisch und standen durch fadendünne Seitenästchen vielfach untereinander in Verbindung. Einzelne besaßen das Aussehen dünner, schmaler Bänder. Sie inserierten zumeist an der Innenfläche einer äußerst dünnen, fast durchscheinenden, wie serösen Membran, die im Bereiche eines großen Teils der Geschwulst die äußere Umhüllung derselben darstellte und sich auch vom anliegenden Fettgewebe deutlich abgrenzte. Ihre Innenfläche war glatt und glänzend vom Aussehen einer serösen Fläche.

Aehnlich waren die Verhältnisse auch an den übrigen Teilen der Geschwulst. Nur ließ sich nachweisen, daß an einzelnen Stellen die erwähnte membranöse Umhüllung des Tumors schleierartig dünn war, wie eine zarte Pseudomembran aussah und nur mit großer Vorsicht sich als selbständige Membran vom umliegenden Fettgewebe abheben ließ. An einer Stelle (links hinter der Blase) fehlte diese membranöse Abgrenzung vollständig und die dort befindlichen zarten Stränge gingen direkt ins Fettgewebe über resp. von demselben aus.

Die mit den lappigen Gebilden erfüllte Höhle erwies sich bei weiterer Untersuchung als einheitlich, so daß man von dem zuerst eröffneten Anteile — zwischen den Lappen und Strängen vorsichtig sondierend — in alle übrigen Abschnitte, selbst bis hinab zum Beckenboden gelangen konnte.

Ein flüssiger Inhalt ließ sich in der Höhle nicht nachweisen, war jedenfalls nicht in nennenswerter Menge vorhanden.

In der beigefügten, in halber natürlicher Größe des Präparates wiedergegebenen Abbildung (Fig. 1) ist ein Teil der Geschwulst (rechts über der Blase) eröffnet dargestellt, mit vorgezogenem lappigen Inhalt und gestreckten Stielen, während der links über der Blase gelegene Teil — gleichfalls eröffnet — die Läppchen in situ zeigt. Der bis an das Beckendiaphragma reichende rechte untere Pol ist uneröffnet, so daß hier die lappigen Anteile sich nur als leichte Vorwölbungen unter der membranösen Hülle markieren.

Kurz zusammengefaßt, geht aus dem anatomischen Verhalten hervor, daß die Geschwulst der Hauptmasse nach aus einer großen Zahl gleichförmiger lappiger Bildungen besteht, die von langen, zarten, gefäßführenden Bindegewebssträngen getragen werden. Die letzteren gehen von einer dünnen Membran aus, welche den größten Teil des Tumors umschließt und ihn zugleich scharf gegen die Beckenorgane und das retroperitoneale Fettgewebe abgrenzt. Nur an einer umschriebenen Stelle ist diese Abgrenzung mangelhaft und fehlt innerhalb eines kleinen Gebietes vollständig.

Das Präparat wurde in Formol fixiert, einzelne Teile auch in Müller-Formol eingelegt.

Mikroskopisch bestand die dünne, den Tumor umschließende Membran aus locker gefügten fibrillären Bindegewebszügen und ließ nur hie

und da in verschiedener Deutlichkeit endothelartige, platte Zellen an der Innenfläche erkennen.

Behufs histologischer Untersuchung der lappigen pendulierenden Geschwulstanteile wurden mehreren Lappen und Knoten einzelne Scheiben entnommen. Sie boten, was nach dem makroskopisch vollständig gleichartigen Aussehen zu erwarten war, mikroskopisch einen durchweg gleichen Aufbau.

Vorwiegend setzten sie sich aus nicht sehr protoplasmareichen, im Schnittbild teils rundlich, teils spindelig erscheinenden Zellen zusammen, die mit einem leicht ovalen, mäßig chromatinreichen Kern ausgestattet waren. Diese Zellen beherrschten das mikroskopische Bild und waren überall ohne irgend eine besonders charakteristische Anordnung in gleichmäßiger Weise im Gesichtsfeld verteilt. An der Oberfläche der Knoten und in der Umgebung der Gefäße verdichteten sie sich und zeigten dann auch faßt durchweg eine spindelige Form.

Nur stellenweise waren ganz unscheinbare Gruppen von Lymphocyten nachweisbar. Dagegen war das Gewebe auffallend reich an Mastzellen, die nach entsprechender Darstellung mit Anilinfarbstoffen in allen Abschnitten deutlich in Erscheinung traten (Fig. 2). Plasmazellen waren nur sehr spärlich vorhanden. Zahlreiche, mit selbständigen Wandungen versehene dilatierte Gefäße durchzogen die Geschwulst, in welcher auch hie und da kleine Blutaustritte sich nachweisen ließen.

Ein bemerkenswertes Verhalten zeigte das zarte bindegewebige Stützgerüst, welches dem Gewebe zugrunde lag, und selbst an Schnitten, die nach van Gieson gefärbt worden waren, nicht in hinreichender Deutlichkeit sichtbar war. Erst nach Anwendung der Methode Mallorys und nach der im Paraffinschnitt durchgeführten Silberimprägnation konnte die Art seiner Anordnung erkannt werden. Besonders deutlich zeigte es sich nach Anwendung des letztgenannten Verfahrens, daß das Stützgewebe ein sehr reichliches war und sich aus äußerst zarten Fäden zusammen setzte, die ein engmaschiges, jedoch nicht allzudichtes Retikulum bildeten. Die Geschwulstzellen lagen in den Maschen dieses zarten Netzes und zwar so, daß in der Regel je eine Zelle allein, sehr viel seltener 2 oder 3 gemeinsam von den Bindegewebsfäserchen umschlungen wurden. Erschienen die Zellen im Schnittbild als Spindelzellen, dann wurden sie von den Retikulumfasern nicht nur in der Längsrichtung begleitet, sondern es zogen auch Fäserchen senkrecht zu ihrer Längsachse über sie hinweg (Fig. 3).

Bei der Beurteilung des Charakters der vorliegenden Geschwulst und bei dem Versuch, sie in eine der bekannten Tumorgruppen einzureihen, kommt man, wie ich glaube, nur schwer über bloße Vermutungen hinaus, da nicht nur das makroskopische Verhalten der Geschwulst ein sehr ungewöhnliches ist, sondern auch das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung nur wenig Anhaltspunkte liefert.

Für ein lange dauerndes, langsames Wachstum sprechen die anatomischen Verhältnisse. Der Mangel eines aggressiven Vordringens, sowie das Fehlen einer Metastasierung lassen die Geschwulst als eine im anatomischen wie klinischen Sinne benigne erscheinen.

Da sie mit keinem der Beckenorgane in Verbindung steht und nicht angenommen werden kann, daß sie von einem derselben ihren Ausgang genommen hat, ist wohl die Ansicht berechtigt, daß sie aus einem selbständigen, im Beckenzellgewebe gelegenen Gewebskeim hervorgegangen ist.

Gegen eine Angliederung des Tumors an die in dieser Gegend des öfteren sich findenden teratoiden Geschwülste spricht sein in allen Teilen

durchaus gleichartiger, für diese Geschwulstgruppe auch nicht charakteristischer, histologischer Aufbau.

Hält man sich an die zwei diesen Tumor charakterisierenden Merkmale: die Zusammensetzung aus einer großen Zahl von knotigen, an Gefäßstielen hängenden, gleichartigen Einzelgeschwülsten und das gleichzeitige Vorhandensein einer dünnwandigen, cystischen Hülle, so erhebt sich die Frage, ob der cystische Hohlraum — etwa als seröse Cyste — primär vorhanden war und die soliden Geschwulstanteile später in denselben vorgedrungen sind, oder ob die letzteren primär im Zellgewebe entstanden und im Laufe ihres langsamen Wachstums sich eine Hülle sekundär gebildet haben, wie dies allerdings nicht einmal bei arboreszierenden Fettgewebsgeschwülsten vorkommt.

Die Frage ist bei dem vorgeschrittenen Entwicklungsstadium dieser Geschwulst kaum mit Bestimmtheit zu beantworten, weil die cystische Hülle — wie oben erwähnt — an einer Stelle fehlt und daselbst die bindegewebigen Stränge direkt ins Fettgewebe übergehen, weshalb es ebenso möglich erscheint, daß an dieser Stelle eine präexistierende Cyste zur Dehiszenz gekommen ist, wie aber auch, daß sich hier die Bildung einer Membran noch nicht vollzogen hat.

Gegen die Annahme, daß die soliden Geschwulstanteile aus dem retroperitonealen Fettgewebe hervorgegangen sind oder daß eine Cölomcyste vorlag, in der die lappigen Bildungen etwa mit Netzknoten zu analogisieren wären, spricht besonders das Verhalten des Stützgewebes wie auch der Umstand, daß an keiner Stelle Fettgewebszellen nachweisbar waren.

Ich möchte daher die Vermutung aussprechen, daß es sich hier um einen Tumor handelt, der aus einer Lymphcyste hervorgegangen ist und daß der Raum derselben durch ungewöhnlich reichliche und mächtige Wucherungen vollständig erfüllt worden ist, die von der Cystenwand selbst oder von etwa in der Cyste vorhanden gewesenen Septen ihren Ausgang genommen haben.

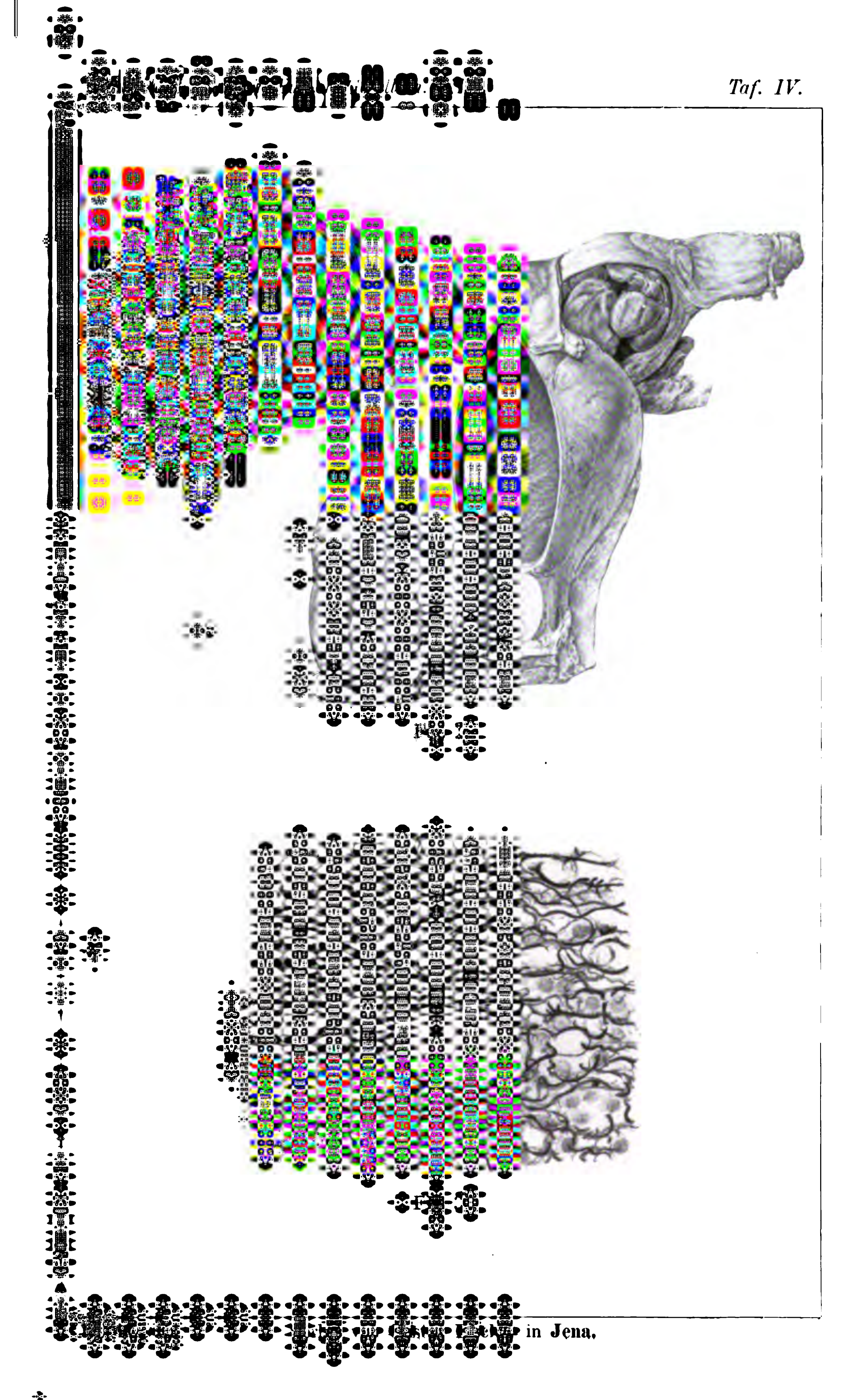
XXII.

Herr Robert Meyer:

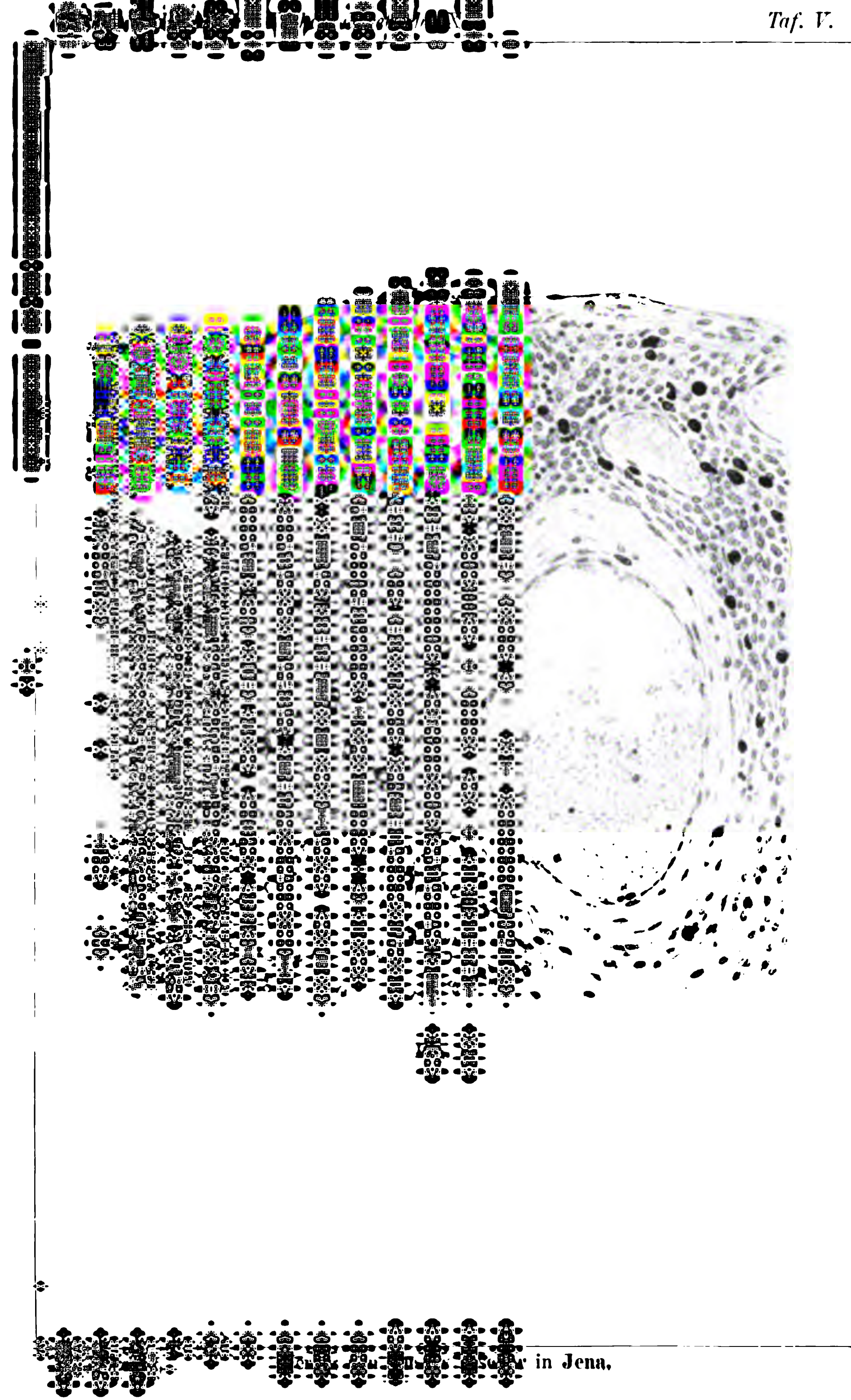
Demonstration einer bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnten heterotopen Epithelwucherung des Darmepithels.

Meine Herren! In seinem gestrigen Referate über die Genese des Carcinoms betonte Herr Lubarsch, daß er des öfteren auf die Gutartigkeit gewisser heterotoper Epithelwucherungen hingewiesen habe. Ich erlaube mir hervorzuheben, daß auch ich seit vielen Jahren die Gutartigkeit solcher Wucherungen des Epithels in einfacher und adenomatöser Form im Gebiete der weiblichen Genitalien betont und stets darauf hingewiesen habe, daß die Ueberschreitung der physiologischen Grenzen an sich noch nicht Carcinom bedeute. Auch in dieser Gesellschaft (Stuttgart 1906) habe ich bereits über dieses Thema gesprochen und will heute nur kurz einen Fall demonstrieren, welcher wegen seiner Besonderheit eine ausführliche Darstellung an anderer Stelle erfahren soll.

Ein Stück der Flexura sigmoidea wurde wegen ulzeröser Striktur (mit Stenosebeschwerden) und wegen Verdacht auf Carcinom mit dem



in Jena.



... in Jena.

verdickten und verhärteten Mesocolon von Herrn Prof. Mackenrodt exstirpiert. Im stenotischen Lumen ragt ein polypenartiger Vorsprung hervor, welcher jedoch wegen seines normalen Schleimhautüberzuges, soweit dieser vorhanden, nicht als Polyp angesehen werden kann; es ist vielmehr der größte einer Reihe von Wulstungen der Schleimhaut. Dieser Vorsprung ist ulzeriert, besteht in den äußeren Lagen zum Teil aus Granulationsgewebe. Die Oberfläche ist teilweise von neugebildetem Epithel besiedelt, welches auch im Granulationsgewebe in Gestalt von Schläuchen in die Tiefe dringt. Aus dem polypösen Vorsprunge dringen die Epithelschläuche in die Submucosa, verbreiten sich hier ziemlich weitläufig, dringen an verschiedenen Stellen durch die Muskulatur und breiten sich in vielen Zügen nach der Wurzel des Mesocolon aus, wobei sie auch in die Lymphknoten geraten. Wer diese Beschreibung hört, muß glauben, es handele sich um Carcinom, wer jedoch die Präparate sieht, wird kaum an Carcinom denken können, und wenn etwa jemand Bedenken tragen sollte, so mache ich kurz auf das zerstreute Vordringen der Epithelräume entlang der Lymphgefäße und besonders auch der Blutgefäße aufmerksam, ferner auf das einschichtige reguläre Epithel ohne besondere Strukturabweichungen und ganz besonders auf die breiten, dichten, zelligen Mäntel, welche in breiten Zügen alle Epithelbahnen begleiten. Nebenbei bemerkt, mußte eine verdickte Partie an der Wurzel des Mesocolon zurückbleiben, welche jetzt nach Jahresfrist noch unverändert zu fühlen ist bei bestem Befinden der Operierten.

Die ganze Bildung erinnert stark an die Schleimhautheterotopien, an die sogenannten Adenomyome des Uterus und besonders der Tuben, welch letztere in einzelnen Fällen auch bis tief in das Ligam. latum durchdringen (R. Meyer, Maresch) und ebenfalls hauptsächlich längs der Gefäße wandern. Die Aehnlichkeit geht auch in der Gruppierung der adenomatösen Partien im Mesocolon so weit, daß man sie stellenweise mit Schleimhautwucherungen in Tuben und Uterus vergleichen kann. Doch kann man, wie ich schon bei den Uterusadenomyomen auseinandersetzte, auf solche morphologische Aehnlichkeiten keine histologischen Schlüsse bauen.

Die gutartige heterotope Epithelwucherung, dieses möchte ich noch kurz hervorheben, dringt nicht in Räume, welche mit Endothel bekleidet sind, im Gegensatz zu Carcinom.

Die Heterotopie an sich bedeutet, wie gesagt, kein Carcinom und es wird durch sie kein Carcinom erzeugt.

Diskussion:

Herr Orth: Ich frage den Herrn Vortragenden, ob in den heterotopen Epithelschläuchen etwas von Sekret zu sehen war.

Herr R. Meyer: Herrn Orths Frage muß ich verneinen; in den Cysten habe ich, soviel ich mich im Augenblick erinnere, keinen Schleim nachweisen können, sondern nur ein Gemisch von abgestoßenen Zellen, Zelltrümmern und ein Sekret, welches ich als koaguliertes Eiweiß angesehen habe.

Ich beabsichtige, den Fall ausführlicher zu veröffentlichen.

Herr Orth: Ich frage danach, weil die von mir früher beschriebenen heterotopen Drüsenwucherungen in dysenterischen Därmen durch reichliche Schleimsekretion, wodurch cystische Erweiterungen bedingt waren, ausgezeichnet waren.

XXIII.

Herr Aschoff:

Ueber den Glykogengehalt des Reizleitungssystems des Säugetierherzens.

Nach Untersuchungen des Herrn Dr. Nagayo.

Mit Tafel VI.

Die folgenden Befunde, über welche ich kurz berichten möchte, hat Herr Dr. Nagayo bei seinen Studien über die Pathologie des Reizleitungssystems als Nebenbefunde erhoben. Die eigentümliche durchsichtige großwabige Beschaffenheit des Protoplasmas der Purkinje-Fasern, welche Herr Dr. Tawara unter meiner Leitung einer genaueren Untersuchung unterzogen hatte, hatten mich schon seit längerer Zeit auf die Vermutung gebracht, daß die eigentümliche Struktur der Purkinje-Fasern durch ihren Glykogengehalt bedingt sein könne. Ich veranlaßte daher Herrn Dr. Nagayo, sowohl beim Menschen wie vor allem auch bei den Huftieren den Glykogengehalt der Herzmuskulatur und des Reizleitungssystems zu prüfen.

Während die Ergebnisse am menschlichen Herzen zunächst schwankende waren, ergaben gleich die ersten Prüfungen an den Herzen der Huftiere eklatante positive Resultate. Ich habe darüber ganz kurz in der Freiburger naturforschenden Gesellschaft in der Sitzung vom 28. Januar ds. Js. berichtet und darauf aufmerksam gemacht, daß man mit Hilfe dieser Methode die feinsten Verzweigungen des Systems in prachtvoller Weise darstellen kann. Nach Veröffentlichung unserer kurzen vorläufigen Mitteilung teilte mir Kollege Mönckeberg mit, daß auch er sich mit dem Glykogengehalt der Fasern des Reizleitungssystems, insbesondere beim Menschen, beschäftigt habe und diese Methode, wie Sie eben gehört haben bezw. noch hören werden, zur genaueren Analyse der Topographie des Systems benutzt hat. Ich möchte mir nur erlauben, Ihnen hier einige Abbildungen vom Schafherzen umherzureichen, welche den starken Glykogengehalt des Systems viel besser als alle Worte illustrieren. Herr Dr. Nagayo hat die verschiedenen Tierherzen, und zwar vom Schaf, Rind und Kalb, Ziege, Schwein und Hund untersucht. Von diesen Herzen zeigten die Rinder-, Kalb- und Schafherzen völlig übereinstimmende Befunde, insofern sie den reichsten Gehalt an Glykogen aufwiesen, so daß sich die feineren Details der Glykogenverteilung am besten studieren ließen. Es stellte sich heraus, daß man zweierlei Formen von Glykogenablagerung unterscheiden mußte, nämlich eine mehr diffuse, feinkörnige, welche dem interfibrillären Sarkoplasma entsprach, und eine grobtropfige, die sich in dem großen perinukleären Sarkoplasmahof der Purkinjeschen Fasern auffand. Unzweifelhaft war das Glykogen des interfibrillären Sarkoplasmas in den Purkinjeschen Fasern ursprünglich in ganz diffuser Form durch dasselbe verteilt und wurde erst durch die angewandten Härtungsmittel in der feinkörnigen

Form niedergeschlagen, wie es die Abbildungen zeigen. Dabei zeigt sich auch an den Muskelfasern die charakteristische Einwirkung des Fixationsstromes, insofern die Glykogenkörnchen auf dem Durchschnitt der Fasern zu förmlichen Halbmonden, deren Oeffnung dem von der Oberfläche kommenden Strom entgegengesetzt war, zusammengedrängt wurden. In besonders zierlicher Weise traten diese Bilder der Glykogenverschiebung an Querschnitten durch die den Kammerhohlraum durchziehenden Hauptzweigen des Reizleitungssystems zutage, insofern hier die Richtung der Halbmonde je nach der Lage der Muskelfasern zur Oberfläche des betreffenden Fadens in typischer Weise wechselte. Ueberhaupt boten die Querschnitte solcher frei verlaufender Zweige ganz besonders instruktive Bilder, insofern sich die mit Glykogen überladenen Querschnitte des Reizleitungssystems als rotgefärbte Felder scharf von den blassen, sie umhüllenden, gewöhnlichen Muskelfaserzügen abhoben. Andererseits ließen sich auch die intramuskulär verlaufenden Endigungen des Reizleitungssystems sehr genau bis zu ihrem Uebergang in die gewöhnliche Herzmuskulatur verfolgen. Dabei konnte man nicht selten den Befund erheben, den auch die eine Zeichnung wiedergibt, daß auch die Fasern des Reizleitungssystems des Rindes von Sarkosporidien sehr reichlich infiziert werden. Auch die gewöhnlichen Herzmuskelfasern zeigen beim Rind und Schaf einen deutlichen, in Alkoholpräparaten feinkörnig erscheinenden Glykogengehalt, der aber gegenüber der Reichhaltigkeit des Glykogens in dem Reizleitungssystems fast völlig verschwindet.

Auch die Frage, wie weit der Glykogengehalt im Reizleitungssystem nachgewiesen werden kann, wurde von Herrn Dr. Nagayo an Stufenschnitten beim Schaf geprüft; und es ließ sich zeigen, daß der starke Glykogengehalt des Systems dort aufhört, wo die großen Purkinjeschen Fasern in die schmalen Fasern des sogenannten Knoten übergehen. Der ganze Kammerabschnitt des Reizleitungssystems von seinem Ursprung aus dem Koten ab bis zu den feinsten Verzweigungen in der Herzmuskulatur ist also durch seinen starken Glykogengehalt in besonderer Weise charakterisiert.

Die Untersuchung des Ziegenherzens ergab ganz ähnliche Befunde, wie die des Schaf- und Rinderherzens, nur mit dem Unterschiede, daß das Glykogen in äußerst feinkörniger, fast möchte man sagen diffuser Form, in den Purkinjeschen Fasern angehäuft war und die großtropfigen Einlagerungen so gut wie ganz fehlten. Auch war die Gesamtmasse des Glykogens etwas geringer als in den Rinder- und Schafherzen.

Ganz abweichende Befunde bietet das Herz des Schweines dar, insofern hier der Glykogengehalt des Reizleitungssystems ein auffallend geringer ist, ja bei dem Schwein sogar nur auf bestimmte Fasern des Reizleitungssystems reduziert erscheint. Beim Schwein tritt der Glykogengehalt überhaupt erst in den peripheren Verzweigungen etwas deutlicher hervor, während er im Hauptstamm besonders geringfügig ist. Es hängt das wohl mit der von Retzer gefundenen Tatsache zusammen, daß beim Schwein die schmalfaserigen Teile des Reizleitungssystems auffallend weit in das Ventrikelseptum herabreichen und erst spät der Uebergang in die breitfaserigen Elemente stattfindet. Bei diesen erneuten Untersuchungen des Reizleitungssystems der Huftiere wurden von Herrn Dr. Nagayo keine Zeichen einer Faservermehrung durch amitotische oder mitotische Kernteilung aufgefunden, wohl ein neuer Beweis dafür, daß die Purkinjeschen Fasern nicht als Wachstumsquelle für den Herzmuskel angesehen werden können.

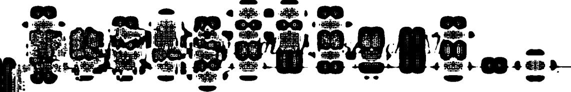
Gegenüber dem spärlichen Glykogen der Schweineherzen zeigten die von Herrn Dr. Nagayo untersuchten Menschenherzen in manchen Fällen einen relativ starken Glykogengehalt, so daß auch hier ähnlich wie beim Schaf, wenn auch nicht in ganz so ausgeprägter Weise, die Verfolgung des Bündels durch den Glykogengehalt gesichert wurde. Und zwar fanden sich auch hier die Glykogentropfen sowohl interfibrillär wie auch zum Teil in dem perinukleären Sarkoplasmahof. Unter 30 Menschenherzen, die bei der Sektion 5—24 Stunden nach dem Tode zur Untersuchung gelangten, boten 3 Herzen sehr deutlichen, 9 nur sehr geringen, die übrigen so gut wie gar keinen Glykogengehalt in den Fasern des Reizleitungssystems dar. Doch möchte ich nicht unerwähnt lassen, daß man gerade den sonst so schwer sichtbaren rechten Schenkel an einem der Herzen an seinem Glykogengehalt ausgezeichnet erkennen konnte. Besonders bemerkenswert war noch, daß in einem Falle von starker Pankreasatrophie mit Fettdurchwachsung, der sterbend in das Krankenhaus gebracht wurde, und bei dem leider keine klinischen Angaben über vorhandenen Diabetes vorlagen, die gewöhnliche Herzmuskulatur auffallend reich an Glykogentröpfchen war, während gerade das Reizleitungssystem selbst einen sehr spärlichen Glykogengehalt zeigte.

Nach unseren Befunden ließen sich keine sicheren Beziehungen zwischen Glykogengehalt des Reizleitungssystems und besonderen Erkrankungen feststellen. Doch ist ja der Nachweis des Glykogens bei Leichenmaterial mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft, und die Zahl der untersuchten Fälle ist zu gering, um ein Urteil fällen zu können. Nach brieflichen Mitteilungen des Kollegen Mönckeberg hat derselbe seinerseits die Beobachtung gemacht, daß der Glykogengehalt des Reizleitungssystems von dem allgemeinen Ernährungszustand der betreffenden Individuen abhängig ist und bei starker allgemeiner Atrophie auch der Glykogengehalt des Reizleitungssystems verloren geht.

Die Untersuchungen am Hundeherzen haben nun die bemerkenswerte Tatsache ergeben, daß dasselbe bezüglich des Glykogengehaltes des Reizleitungssystems mit dem menschlichen Herzen, falls die Fälle von reichlichem Glykogengehalt als der normale Durchschnitt angesehen werden dürfen, auf eine Stufe zu stellen ist und mit dem menschlichen Herzen zusammen eine Mittelstufe zwischen dem Ziegenherz einerseits und dem Schweineherz andererseits einnimmt. Nachdem Tawara schon mit Hilfe der gewöhnlichen histologischen Untersuchungsmethoden die große Uebereinstimmung in dem histologischen Aufbau des Hundeherzens und des Menschenherzens gezeigt hatte, scheint mir dieser erneute Nachweis histologischer Uebereinstimmung im Glykogengehalt, insbesondere für die Verwertung der physiologischen Experimente am Hundeherzen, von gewisser Bedeutung zu sein.

Welche Bedeutung schließlich dem Glykogengehalt des Kammerabschnittes des Reizleitungssystems zukommt, ist schwer zu sagen. Herr Dr. Nagayo glaubt aus dem Glykogengehalt schließen zu dürfen, daß sich die Fasern des Reizleitungssystems an der gewöhnlichen Herzmuskelarbeit nicht in gleicher Weise beteiligen. Er glaubt, den Reizleitungsfasern eine gewisse Trägheit der Bewegung zuschreiben zu müssen, die sich eben in einer Glykogenspeicherung äußert und die gleichzeitig darauf hindeutet, daß diesen Fasern noch eine besondere Funktion, nämlich die der Reizleitung, wie sie durch die physiologischen Experimente wahrscheinlich gemacht ist, zukommt.

Leider erweisen sich Versuche, das Reizleitungssystem am lebenden Tier an einer Stelle zu unterbrechen und etwa auftretende sekundäre





Verlag von Gustav Fis

Lith Anst. v Johannes Arndt, Jena.

Degeneration oder Atrophien zu studieren, als vorläufig undurchführbar. Und so wird das letzte Urteil über die Bedeutung der Fasern vorläufig von dem physiologischen Experiment, welches die histologischen Eigentümlichkeiten des Reizleitungssystems berücksichtigt, erwartet werden müssen.

Diskussion:

Herr Marchand: Der hohe Glykogengehalt der Purkinjeschen Fasern dürfte doch wohl darauf hinweisen, daß die Fasern noch dem embryonalen Zustand nahestehen, also nicht ganz ausdifferenzierte Muskelfasern darstellen, die sich funktionell denn auch anders als diese verhalten. Ich glaube, auf den Glykogengehalt der Purkinjeschen Fasern zuerst hingewiesen zu haben (Virchows Archiv, Bd. 100).

Herr Aschoff: Ich möchte dazu bemerken, daß der Reichtum an Glykogen natürlich an die embryonale Natur der Fasern denken läßt, wie das auch von Zoologen behauptet wurde, welche zum Teil in den Fasern die Quelle des Herzmuskelwachstums erblicken. Ich habe in dieser Beziehung noch einmal die Muskelfasern des Reizleitungssystems auf Mitosen und Amitosen untersucht, aber keine solchen gefunden. Als einfache Reste embryonalen Muskelgewebes kann ich die Fasern nicht auffassen, da ihre systematische Anordnung für irgend eine besondere Funktion spricht.

XXIV.

Herr Fahr-Hamburg:

Zur Frage der atrioventrikulären Muskelverbindung im Herzen.

Mit Tafel VII und VIII.

Der nachfolgende Bericht gibt eine kurze Uebersicht über die Resultate von Untersuchungen, die ich der von His entdeckten und nach ihm benannten muskulären Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel im Herzen seit längerer Zeit gewidmet habe. Diese Untersuchungen hatten mich zunächst zu Ergebnissen geführt, die in wesentlichen Punkten denen widersprachen, die Tawara in einer umfangreichen, unter Aschoffs Leitung entstandenen Monographie im Jahre 1906 der Oeffentlichkeit übergab.

Im Anschluß an eine Aussprache, die ich mit Herrn Aschoff auf der Dresdener Tagung hatte, habe ich im Laufe des verflossenen Winters neue Erhebungen angestellt, und diese hatten das Ergebnis, daß ich meine ursprünglich gewonnenen Anschauungen über den Verlauf des Bündels und seine Endausbreitungen in den Ventrikeln durchaus modifizierte.

Tawara[1]) gab in seiner Monographie an, daß das Bündel „von seinem Ursprung in der Vorhofscheidewand an durch das Septum fibrosum atrioventriculare bis zu den Endausbreitungen an den verschiedenen Stellen der Kammerwände als ein ursprünglich geschlossener, später sich baumförmig verzweigender, von der übrigen Herzmuskulatur stets durch

1) Tawara, Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Jena, G. Fischer, 1906.

Bindegewebe getrennter Strang verläuft, der während seines langen Verlaufs nirgendswo mit der Herzmuskulatur in Verbindung tritt, sondern erst in seinen Endausbreitungen mit der gewöhnlichen Kammermuskulatur verschmilzt".

Demgegenüber fand ich[1]) ursprünglich, daß das Bündel sich nach seinem Durchtritt durch den Annulus fibrosus zwar in zwei Schenkel teilt und daß diese beiden Schenkel sich noch eine Zeitlang durch Bindegewebe von der übrigen Ventrikelmuskulatur absondern, daß sie aber dann völlig mit ihr verschmelzen, ohne sich vorher noch einmal weiter geteilt zu haben.

Da ich meine an Serienschnitten erhobenen Befunde zunächst für ganz eindeutig hielt, so suchte ich nach einer Erklärung für die Differenz, die zwischen Tawara und mir bestand.

Da Tawara seine Untersuchungen in der Hauptsache an Tierherzen vorgenommen hatte und sich an menschlichem, in Serienschnitten bearbeiteten Material in seiner Arbeit nur die Herzen eines 2- und 3-jährigen Kindes und eines 31,5 cm langen Fötus fanden, während nach Tawaras ausdrücklicher Angabe darauf verzichtet war, das Herz eines erwachsenen Menschen in gleicher Weise zur mikroskopischen Untersuchung heranzuziehen, so hielt ich, was das menschliche Herz anlangt, mein Material für überlegen, das damals die gelungenen Serien von 7 Embryonen der verschiedensten Entwicklungsperioden, einem 7-jährigen Kind und 2 Erwachsenen umfaßte. Von den Föten hatte ich das ganze Herz in Serien geschnitten, bei dem Kind und den Erwachsenen hatte ich das Bündel so weit in Serien nachgesehen, bis ich seine Vereinigung mit der Ventrikelmuskulatur festgestellt zu haben glaubte.

Andererseits hatte ich am Schafherzen genau die gleichen Befunde erhoben, wie Tawara. Auch ich fand, daß das Bündel hier in die sogenannten Purkinjeschen Fäden übergeht, daß diese die Endausbreitungen des Atrioventrikularbündels darstellen, daß das Bündel sich hier tatsächlich baumartig an der Herzinnenfläche verzweigt. Da ich also einerseits beim Schaf genau die gleichen Befunde erhoben hatte, wie Tawara, andererseits beim Menschen die erwähnte Differenz konstatierte, so kam mir die Vermutung, daß Tawara vielleicht zu viel vom Tier auf den Menschen analogisiert haben möchte, zumal, wie gesagt, in der Arbeit eine Serie vom Erwachsenen fehlte und hier der Hauptwert auf eine makroskopische Beschreibung des Bündels gelegt war. Ich habe mich in dem betreffenden Passus meiner Arbeit, wie ich gern zugebe, ungeschickt ausgedrückt, als ich sagte: Tawara hat darauf verzichtet, das Herz eines erwachsenen Menschen zur mikroskopischen Untersuchung heranzuziehen, ich mußte sagen: zur Untersuchung an Serienschnitten, von der übrigens in der Arbeit immer die Rede war und die mir nach Lage der Sache als die allein geeignete und zweckmäßige Methode erschien.

Der betreffende Passus gab dann Herrn Schridde[2]) zu einem Angriff auf mich Veranlassung, der seinerseits wieder erheblich über das Ziel hinausschoß, denn ich habe natürlich die Tawarasche Arbeit sehr genau gelesen und infolgedessen auch keineswegs, wie Herr Schridde in seiner Kritik angibt, die Behauptung aufgestellt, daß Tawara über-

1) Fahr, Ueber die muskuläre Verbindung zwischen Vorhof und Ventrikel (das Hissche Bündel) im normalen Herzen und beim Adams-Stokesschen Symptomkomplex. Virchows Arch., Bd. 188. Siehe dort weitere Literatur.

2) Münch. med. Wochenschr., 1907, S. 1445.

haupt keine mikroskopischen Untersuchungen am Menschen vorgenommen habe. Ich sage vielmehr im weiteren Verlauf meiner Arbeit (a. a. O.) auf S. 571 wörtlich: „Aber nicht nur beim Erwachsenen, sondern auch beim Kind und beim Fötus, bei denen ja auch Tawara mikroskopische Untersuchungen vorgenommen hat, differieren die Tawaraschen Angaben und die meinigen in gleicher Weise, und hier vermag ich eine ausreichende Erklärung für diese Divergenz nicht zu geben."

Um diese Erklärung zu finden, bat ich Herrn Aschoff, mir gelegentlich des Naturforschertages in Dresden einen Einblick in die Tawaraschen Präparate zu gestatten und sich zum Vergleich die meinigen anzusehen. Herr Aschoff ging in liebenswürdiger Weise auf dieses Ansuchen ein und die Dresdener Unterredung gab mir Veranlassung, die ganze Frage einer erneuten Nachprüfung zu unterziehen. Als ich Herrn Aschoff in Dresden einige meiner Serien vorlegte, gab er mir zwar zu, daß an diesen Präparaten namentlich der rechte Schenkel an einem bestimmten Punkte sich mit der übrigen Ventrikelmuskulatur zu verbinden scheine und sich nicht weiter verfolgen lasse, er machte mir aber den Einwand, daß dieser Umstand durch die Schnittführung zu erklären sei. Ich hatte meine sämtlichen Serien frontal geschnitten, da ich auf diese Weise hoffte, immer ein möglichst großes Stück des Bündels, das ja im ganzen von oben nach unten zieht, zu übersehen und da ich mir sagte, daß bei einer Serie die Schnittführung in letzter Linie gleichgültig sei. Ich dachte mir, wenn ich das ganze Herz in Serien zerlegte, so müßte ich die Gesamtheit des Bündels schließlich bei jeder Schnittführung übersehen können.

Nun hatte ich freilich die ganzen Herzen nur beim Fötus in Serien geschnitten, beim Erwachsenen hatte ich die Serie nur bis zu dem Punkte gehen lassen, an dem ich beim Fötus sowohl, wie beim Erwachsenen ein Einstrahlen des Bündels in die Muskulatur beobachtete oder zu beobachten glaubte. Da ich bis zu diesem Punkte nennenswerte Unterschiede im Verlauf des Bündels zwischen Embryo und Erwachsenen nicht sah, so machte ich den naheliegenden Schluß, daß derartige Unterschiede nicht existierten, und da ich beim Fötus, wo ich an der Serie die ganze Herzinnenfläche überblicken konnte, nichts von den verästelten Endausbreitungen sah, die Tawara beschreibt, so glaubte ich mir beim Erwachsenen die Mühe sparen zu können, das Herzseptum weiter, als bis zu dem erwähnten Punkt, in Serien zu verarbeiten. Hier machte mir nun Herr Aschoff den zweiten Einwand, daß dieser Schluß vom Fötus auf den Erwachsenen nicht ohne weiteres gerechtfertigt sei. Das Bindegewebe sei beim Fötus noch so gering entwickelt, daß man hier unmöglich die Endausscheidungen des Bündels von der übrigen Ventrikelmuskulatur mit der nötigen Deutlichkeit differenzieren könne.

Um diesen Einwänden Rechnung zu tragen, machte ich mich von neuem an eine Prüfung der Frage. Ich wählte diesmal zur Untersuchung die Herzen von 3 Kindern, eines von 3, eines von 8 und eines von 12 Jahren. Das Herzseptum des 3- und 12-jährigen schnitt ich horizontal, das des 8-jährigen zum Vergleich nochmals frontal in Serien.

Um diesmal ganz sicherzugehen, um Täuschungen durch die Schnittrichtung zu vermeiden und eine möglichst plastische Uebersicht über die Gesamtheit des Bündels zu bekommen, machte ich den Versuch, eine dieser Serien, und zwar eine horizontal angelegte, zu einem Modell zu verarbeiten. Aus äußeren Gründen wählte ich dazu das Herz des 3-jährigen Kindes.

Ich bediente mich dabei des Plattenverfahrens, mit dem mich Herr Physikus Reuter in Hamburg bekannt gemacht hat und dem ich dafür zu großem Dank verpflichtet bin. Ich projizierte mir also zunächst jeden der 350 Schnitte, die aus der Serie ausgewählt und gefärbt worden waren, auf eine Wachsplatte, zeichnete darauf unter dem Projektionsapparat die Kontur, und unter dem Mikroskop das Bündel ein. Weiterhin schnitt ich die Wachsplatten aus, klebte sie aufeinander, modellierte das Ganze und legte dann an einer Anzahl Stellen wieder Querschnitte durch das Modell, um an verschiedenen Punkten einen Einblick in das Herzinnere zu ermöglichen. Das Modell ist nicht ohne Schwächen. Ich konnte leider keine Vergrößerung wählen, die es gestattet hätte, das Bündel allenthalben direkt unter dem Projektionsapparat einzuzeichnen, da das Modell in diesem Falle etwas ungeheuerliche Dimensionen angenommen hätte.

Ich habe bei 7-facher Vergrößerung gearbeitet, bei dieser Vergrößerung tritt das Bündel nur im Anfangsteil, im Gebiet des von Tawara so bezeichneten Knotens, an der Teilungsstelle und in den oberen Abschnitten der beiden Schenkel deutlich genug hervor, weiter unten mußte ich, um es zu Gesicht zu bekommen, stärkere Vergrößerungen zu Hilfe nehmen, bei denen der abweichende Bau des Bündels, der stärkere Gehalt an Sarkoplasma, durch welchen es sich von der übrigen Ventrikelmuskulatur unterscheidet, deutlich genug erkennbar ist.

Infolgedessen ist im Modell das Bündel auf den Horizontalschnitten nur im Anfangsteil im richtigen Größenverhältnis zum übrigen Herzen gezeichnet, in den unteren Abschnitten ist es — dies gilt namentlich für den rechten Schenkel — in Wirklichkeit ganz erheblich kleiner. Der außen am Modell aufgezeichnete Verlauf wird dadurch natürlich nicht berührt. Auch die bindegewebige Abgrenzung, die auf den Horizontalschnitten zur besseren Uebersicht überall eingezeichnet ist (vergl. Abb. 3), besteht in Wirklichkeit in den unteren Abschnitten der Bündelteile meist nicht, sondern die Abgrenzung wird hier in der Regel durch Gewebsspalten bewirkt. Aber abgesehen von dieser leichten Schematisierung vermag das Modell einen guten Ueberblick über den Verlauf des Bündels zu geben. Zur leichteren Orientierung dient ein Herzseptum, das in gleicher Weise zurecht geschnitten ist, wie das, welches dem Modell zum Vorbild gedient hat.

Spitze, oberster Teil der Vorhöfe und die Seitenwände der Ventrikel sind abgetragen, ebenso die Klappen an ihren Ansatzpunkten. Es steht das Septum und ein Teil der Papillarmuskeln, links beide, rechts der mittlere und vordere. Am Modell läßt sich nun, wenn man nacheinander die einzelnen Querschnitte betrachtet, über den Verlauf des Bündels eine gute Uebersicht gewinnen. Auf dem obersten Querschnitt, der im Bereich der Aortenklappen liegt, ist das Bündel von der Vorhofmuskulatur noch nicht differenzierbar. Allmählich sondert es sich in Form eines größeren Muskelkomplexes, des Knotens, wie er bei Tawara genannt wird, von der Vorhofmuskulatur ab und tritt dann in den Annulus fibrosus ein.

Nach seinem Durchtritt durch den Annulus fibrosus teilt es sich dann in 2 Schenkel, die allmählich auseinanderweichen und dicht unter dem Endocard gelegen sind. Der linke bleibt hier dauernd, während der rechte allmählich etwas zurückweicht, um später wieder unter das Endocard zurückzukehren. Den weiteren Verlauf des Bündels von der Teilungsstelle an habe ich außen am Modell angezeichnet, und als ich dies tat, wurde mir mit nicht zu leugnender Deutlichkeit klar, daß Tawara recht hat. Man sieht hier, wie der linke Schenkel tatsächlich in der mannigfachsten Weise in einzelne Zweige auseinanderweicht, wieder

zusammenfließt, Zweige zu den Papillarmuskeln entsendet und sich schließlich unten in dem Trabekelwerk des linken Ventrikels auflöst (vergl. Abb. 1). Um diese Vereinigung der Endausläufer des Bündels mit der übrigen Ventrikelmuskulatur zur Anschauung zu bringen, ist leider auch die Vergrößerung an dem Modell nicht stark genug. Aus dem gleichen Grunde konnte ich auch nicht alle die feinen Endfäden einzeichnen. Um diese Verhältnisse zu übersehen, ist es nötig, die Serie selbst zu betrachten. Sie ist eng genug gelegt, um die einzelnen Zweige bis zu ihrer Einstrahlung verfolgen zu können.

Die Verhältnisse, unter denen diese Vereinigung vor sich geht, sind mitunter ziemlich komplizierte. Vielfach legen sich nämlich die Zweige des Bündels nicht einfach an die Ventrikelmuskulatur an und verschmelzen dann mit ihr, sondern sie umspinnen zunächst die Muskelkomplexe förmlich, mit denen sie sich zu vereinigen gedenken, einzelne ihrer Fasern gelangen mitunter zwischen zwei Muskelkomplexe, diese verschmelzen dann wieder zu einem und man findet auf diese Weise schließlich Teile der Endausläufer, die mitten in einem Komplexe von Ventrikelmuskulatur gelegen sind, sich erst hier endgültig mit ihr vereinigen, sich gewissermaßen an dieser Stelle in sie hinein verankern. Namentlich an den Papillarmuskeln ist dies sehr hübsch zu sehen.

Am Modell läßt sich nun zeigen, wieso ich dazu kam, mich bei meinen ersten Untersuchungen durch die Schnittführung täuschen zu lassen. Legt man frontale Schnitte durch das Herz, so bekommt man den linken Schenkel in Form eines schmalen steil nach unten laufenden Streifens zu Gesicht, und da sich die Ventrikelmuskulatur in den mittleren, namentlich aber in den unteren Abschnitten, wie bereits erwähnt, vielfach dicht an das Bündel anlegt, sich nicht mehr durch Bindegewebe, sondern nur noch durch gelegentlich recht schmale Spalten von ihm sondert, so bekommt man den Eindruck des direkten Einstrahlens, namentlich wenn der abweichende Bau des Bündels etwas verwischt ist. Beim rechten Schenkel, auf den ich gleich noch etwas näher eingehe, wird man ungefähr in der Mitte des Septums — von vorn nach hinten gedacht — an den Punkt gelangen, von dem ich eingangs sprach. Man wird dort bei frontaler Schnittführung einen direkten Verlauf des Schenkels nach unten und noch weiter vorn wird man überhaupt nichts mehr von ihm sehen (vergl. Abb. 2). Bei einem Modell, das aus einer Serie des ganzen Herzseptums aufgebaut wäre, müßte ja nun freilich auch bei frontaler Schnittführung das wahre Verhalten erkennbar sein, aber hier tritt nun die zweite Fehlerquelle in Erscheinung, die meinen ersten Untersuchungen anhaftete. Ganze Herzen hatte ich dort nur vom Fötus in Serien geschnitten und beim Fötus war es mir auch jetzt am Modell noch nicht möglich, eine baumförmige Verzweigung des Bündels festzustellen. Wie sich an einem zweiten Modell zeigen läßt, das aus einer frontalen Serie aufgebaut ist und von dem Herzen eines 37 cm langen menschlichen Embryo stammt, bleibt der linke Schenkel hier ebenso wie der rechte ein ungeteiltes Ganze, nur die große Breitenausdehnung des linken Schenkels ist auch hier erkennbar. Doch bin ich jetzt, wenn ich dies Modell mit dem anderen vergleiche, das von einem älteren Entwicklungsstadium stammt, ebenso wie Herr Aschoff, der Ueberzeugung, daß diese Differenz nur darin ihren Grund haben kann, daß beim Fötus das Bündel sich in seinen Endausbreitungen von der übrigen Ventrikelmuskulatur noch nicht mit der nötigen Deutlichkeit differenzieren läßt, einmal, weil das Bindegewebe noch nicht hinreichend entwickelt ist und

zweitens, weil beim Fötus die Bündelmuskulatur sich hinsichtlich ihres Baues nicht von der übrigen Herzmuskulatur unterscheidet.

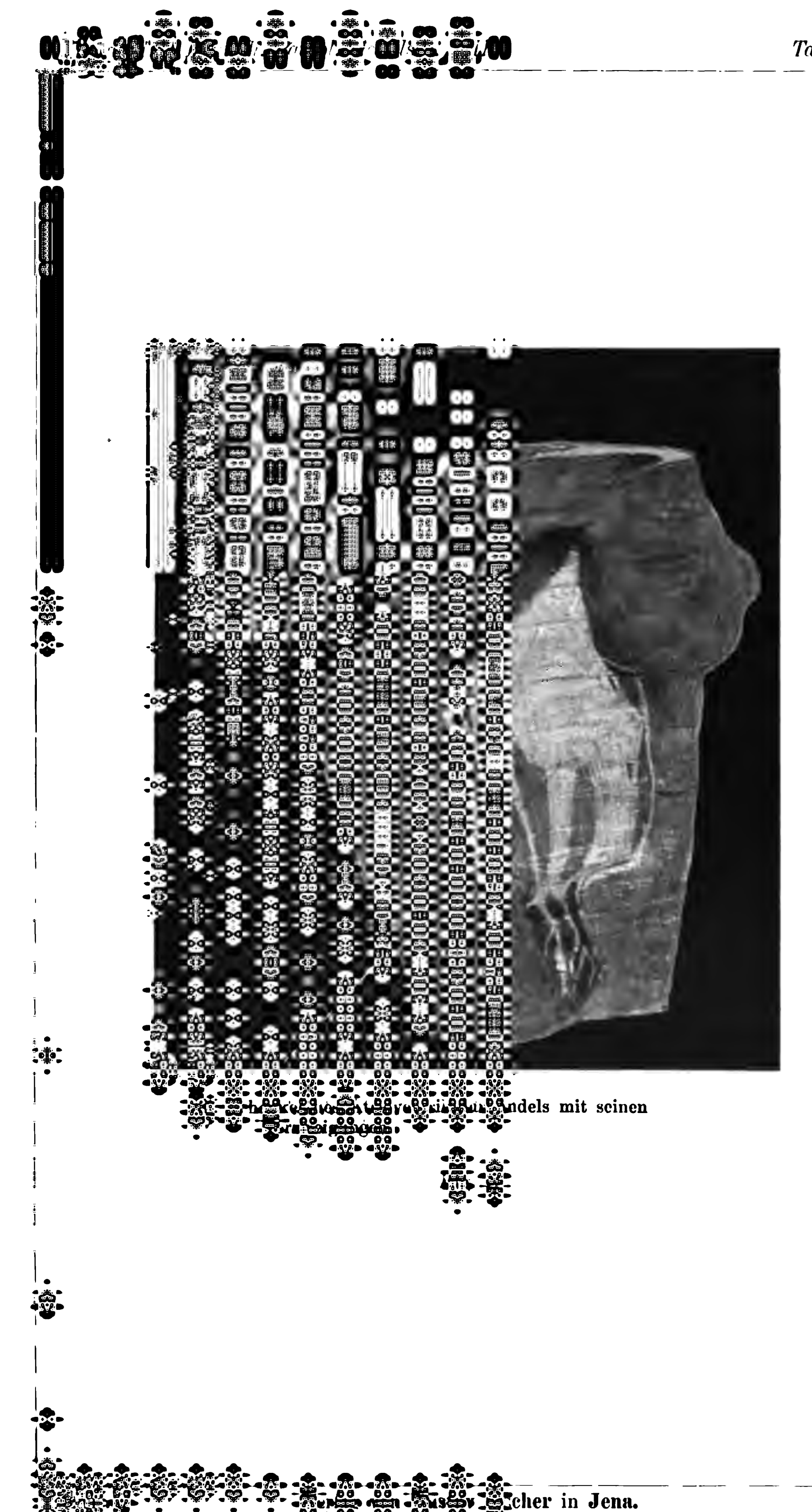
Wir haben seither in erster Linie die linke Hälfte des Bündels betrachtet; was den rechten Schenkel anlangt, so haben mich meine neueren Untersuchungen ebenfalls Tawara sehr genähert, wenn ich hier auch noch keine so genaue Uebereinstimmung mit seinen Befunden zu erzielen vermochte, wie bezüglich des linken Schenkels. Ich konnte an horizontalen Serien den rechten Schenkel, der erst schräg nach vorn unten und dann steil nach unten zieht, zwar weiter nach unten verfolgen, als bei meinen älteren Untersuchungen, aber in dem Fall z. B., der dem Modell zum Vorbild diente, verliert er sich in einem Trabekel nahe dem mittleren Papillarmuskel, und es gelang mir hier nicht, die netzförmige Ausbreitung nachzuweisen, die Tawara ja auch für den rechten Schenkel beschreibt und abbildet.

Bei einem älteren Individuum, einem 12-jährigen Kinde, dessen Herzseptum ich gleichfalls in horizontale Serien zerlegte, näherte sich der Befund den Tawaraschen Angaben noch weiterhin, der rechte Schenkel zog hier direkt in einen Papillarmuskel — den mittleren — und ich fand hier weiter unten auch einige kleinere Verzweigungen, der Befund stimmt also bis dahin fast genau mit der Beschreibung überein, die Tawara auf S. 68 seiner Arbeit von dem rechten Schenkel gibt, aber von der ausgedehnten Verbreitung des Schenkels, die Tawara dann weiterhin auf S. 68 und 69 beschreibt, war in diesem Falle wieder nichts zu sehen, die erwähnten Verzweigungen verloren sich bald wieder, und $1^1/_2$ cm oberhalb der Spitze waren auf Querschnitten durch den ganzen rechten Ventrikel Fasern, die man als Endausbreitungen des Atrioventrikularbündels hätte deuten können, wieder nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen.

Die Differenz, die hier zwischen Tawara und mir bestehen bleibt, wird jedoch noch kleiner, wenn man bedenkt, daß bei verschiedenen Herzen bezw. der Ausbreitung des Bündels sicherlich große individuelle Verschiedenheiten bestehen und daß auch der abweichende Bau des Bündels nicht immer mit gleicher Deutlichkeit ausgesprochen ist. Was schließlich die Möglichkeit betrifft, den rechten Schenkel, wie Tawara es beschreibt, makroskopisch darzustellen, so ist mir dies nie, weder an frischen noch an gehärteten Herzen, gelungen.

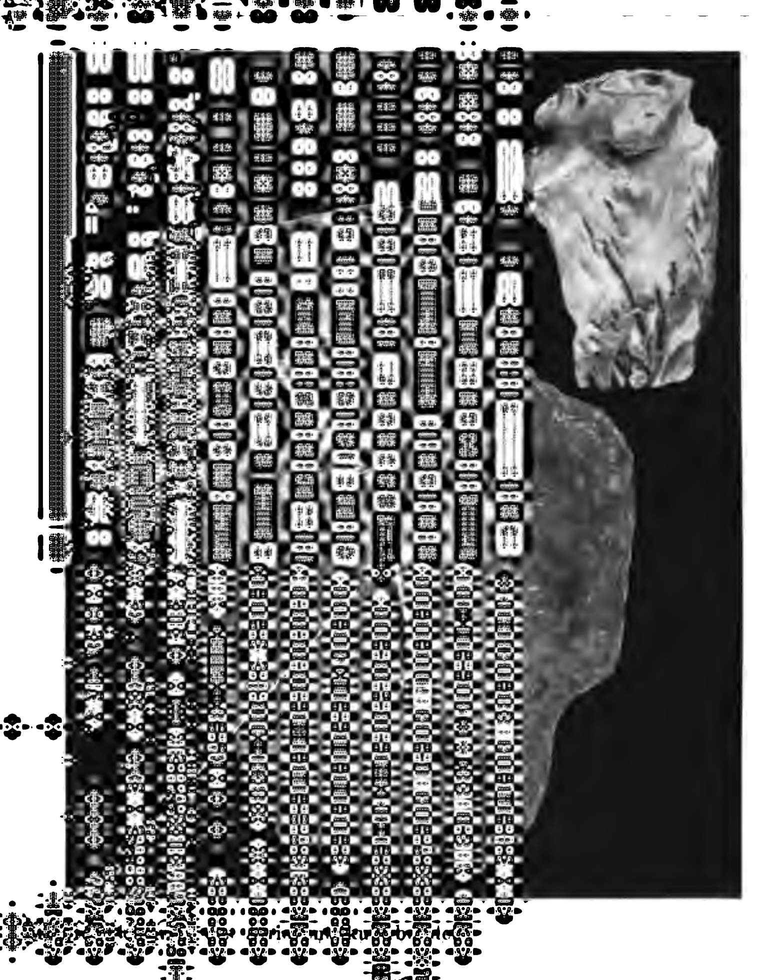
Wenn hier also auch noch einige kleine Differenzen zu erledigen bleiben, so stehe ich heute im Prinzip doch auf dem durch Tawaras umfangreiche und verdienstvolle Untersuchungen gewonnenen Standpunkt. Auch ich bin heute der Ansicht, daß das Hissche Bündel auch beim Menschen eine genaue Analogie zu dem System der Purkinjeschen Fäden bei den Huftieren darstellt, daß wir es auch beim Menschen bei den Endausbreitungen des Bündels, namenlich was den linken Schenkel anlangt, mit einem an der Herzinnenfläche verzweigten Netzwerk feiner Muskelfibrillen zu tun haben, die einen eigenartigen Bau und einen äußerst komplizierten Verlauf aufweisen, und ich vindiziere gerne Tawara das Verdienst, durch seine Arbeit die Hissche Entdeckung in ungeahnter Weise ausgebaut und vervollständigt zu haben.

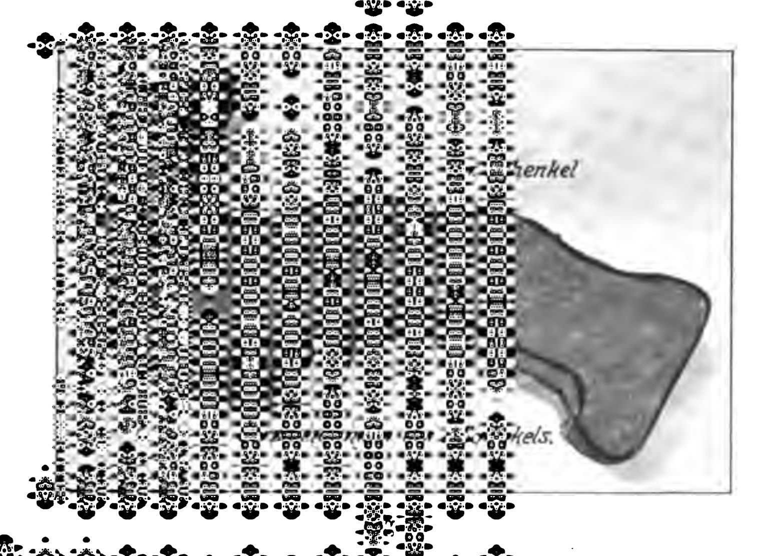
Im Anschluß an diese normal anatomischen Ausführungen mache ich dann noch auf eine Anzahl zur Demonstration aufgestellter mikroskopischer Präparate aufmerksam. Sie stammen von einem Fall, bei dem die klinischen Erscheinungen auf Adams-Stokesschen Symptomkomplexe hindeuteten und bei dem ich durch die histologische Untersuchung Veränderungen im Bündel nachweisen konnte, die vielleicht hinreichen, um jene klinischen Erscheinungen zu erklären. Der Fall stammt aus der



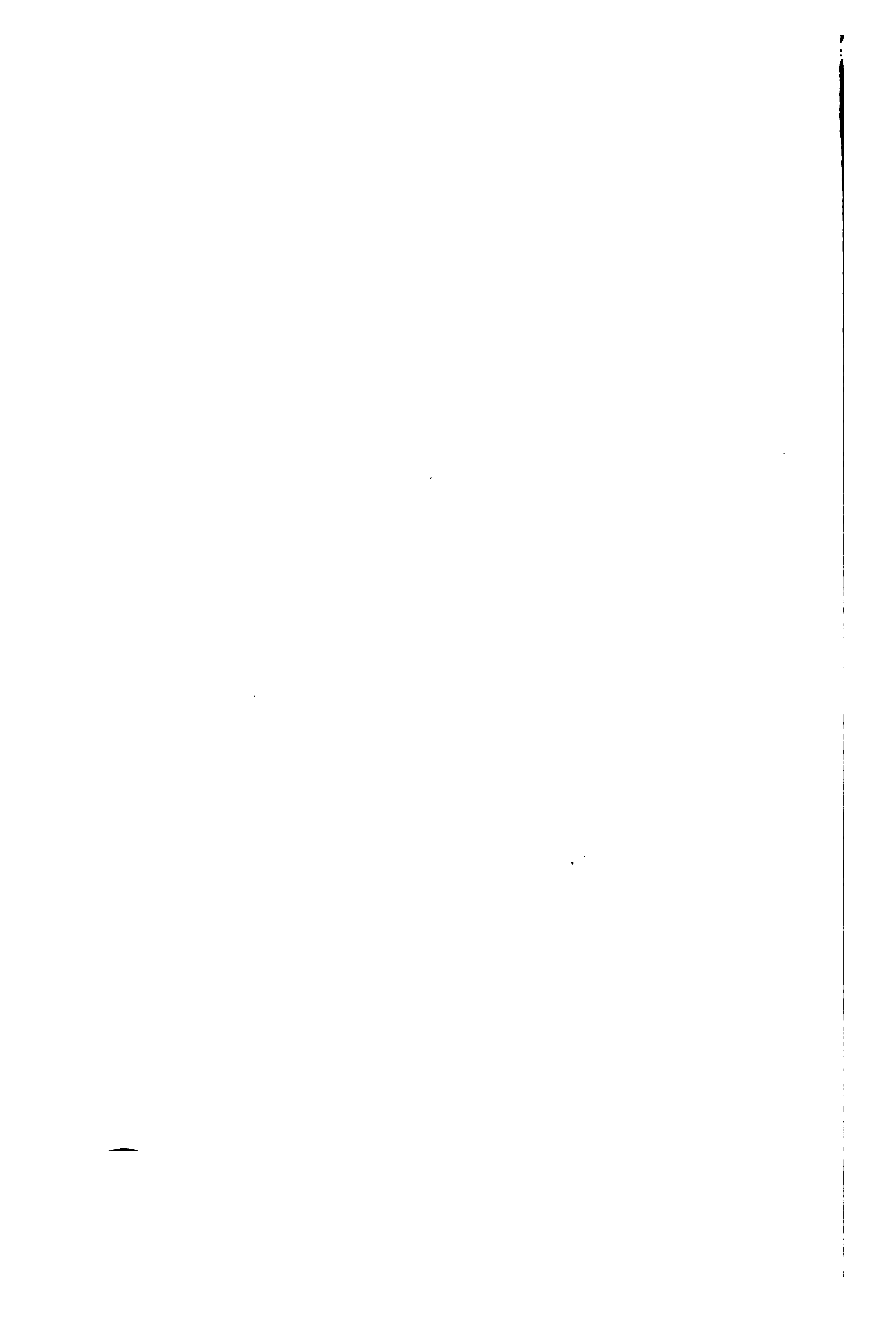
[illegible] ndels mit scinen [illegible]

[illegible] cher in Jena.





Jena.



Privatpraxis von Herrn Prof. Deneke in Hamburg, der mir das Herz liebenswürdigerweise überlassen hat.

Der Fall bietet eine Ergänzung zu denen, die ich voriges Jahr auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden demonstrieren konnte und die unterdessen in Virchows Archiv veröffentlicht worden sind (a. a. O.). Während ich dort einmal ein Gumma und einmal schwielige Prozesse im Bündel als Ursache des Herzblocks anschuldigen zu müssen glaubte, fand sich im vorliegenden Falle eine hochgradige Durchwachsung des Herzens mit Fett, welches die Muskulatur des Bündes vielfach ersetzt und verdrängt hat, stellenweise in so ausgedehntem Maße, daß der Gedanke gerechtfertigt erscheint, es könnte dadurch tatsächlich eine Unterbrechung der Reizleitung stattgefunden haben und es könnten damit die klinischen Erscheinungen, die vor allem in hochgradiger Bradykardie bestanden, erklärt sein. Ich habe die oberen Abschnitte des Bündels nach nach meiner alten Methode in frontal angelegten Serien untersucht. Die unteren Abschnitte nachzusehen, hat wohl keinen Zweck, denn man wird, wenn die Störungen nur in einzelnen Teilen des Systems lokalisiert sind, ja keine völlige Unterbrechung der Reizleitung mehr erwarten können. Ich möchte hierbei nochmals betonen, daß auch in meinen beiden ersten Fällen die anatomischen Veränderungen sich dort abspielten, wo das Bündel resp. seine beiden Schenkel noch ungeteilt waren.

An den Präparaten, die Stichproben aus der betreffenden Serie darstellen, sieht man nun, daß eine mächtige Fetteinlagerung den Anfangsteil des rechten Schenkels fast völlig ersetzt hat und daß in den oberen Abschnitten des linken Schenkels gleichfalls in breiter Ausdehnung Fettgewebe an Stelle der Bündelmuskulatur getreten ist, anatomische Veränderungen, die, wie man vielleicht annehmen darf, hochgradig genug sind, um eine Störung der Reizleitung wahrscheinlich zu machen [1]).

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII und VIII.

Fig. 1 zeigt das Modell vom linken Ventrikel aus, Fig. 2 vom rechten Ventrikel. Zum Vergleich sind Photogramme eines Herzseptums beigegeben, das etwa in gleicher Weise zurechtgeschnitten ist, wie das Vorbild des Modells.

Fig. 3 gibt einen Querschnitt durch das Modell etwa in der Mitte des Septums. Das Bündel ist halbschematisch eingezeichnet.

Im übrigen sei auf das verwiesen, was in der vorstehenden Abhandlung selbst über das Modell gesagt ist.

Diskussion:

Herr Aschoff: Ich kann Herrn Kollegen Fahr nur danken, daß er sich der großen Mühe unterzogen und die Rekonstruktion des Bündels in so vortrefflicher Weise versucht hat. Ich glaube, daß wir jetzt so gut wie völlig übereinstimmen, da auch Tawara verschiedene Formen der Endverzweigungen am rechten Schenkel beschrieben hat, darunter eine, welche durch das Modell Fahrs vollständig bestätigt wird. Tawara gibt in seinem Buch ganz die gleiche Schilderung des Verlaufs des rechten Schenkels.

---

1) Ich möchte hier Gelegenheit nehmen, eine Berichtigung zu meiner früheren a. a. O. zit. Arbeit zu geben. Wie mir Herr Prof. His mitteilte und wie übrigens auch Hering erwähnt, stammen die ersten Versuche, die physiologische Bedeutung des Atrioventrikularbündels experimentell aufzuklären, gleichfalls von His. Freilich haben erst die methodisch durchgeführten, ausgezeichneten Experimente Herings allgemeine Beachtung gefunden.

Ich bedauere sehr, die Erwähnung des Glykogengehalts in den Purkinjeschen Fasern durch Herrn Geh.-Rat Marchand übersehen zu haben, da ich in der Literatur der Purkinjeschen Fasern keinen Hinweis fand. Doch hoffe ich, daß die erneute Erwähnung dieser histologischen Eigentümlichkeit für die Verfolgung des Reizleitungssystems nutzbringend sein kann.

Herr Herxheimer: Ich habe in den letzten Tagen einen Fall seziert, in dem klinisch der Adams-Stokessche Symptomenkomplex bestand und sich anatomisch eine — wahrscheinlich syphilitische — Myocard- und Endocardschwiele fand, welche das Reizleitungssystem unterhalb der Atrioventrikulargrenzen unterbrechen mußte. Der Fall ist noch durch Veränderung des rechten Vagus kompliziert, der in eine Pleuraschwarte einbezogen ist. Dem entspricht wohl klinisch, daß, während anfangs wie sonst in den einschlägigen Fällen die Verlangsamung nur die Ventrikel, nicht die Atrien zu betreffen schien, später Atrien wie Ventrikel äußerst verlangsamt schlugen. Der Fall reiht sich den anatomisch bekannten Fällen von Unterbrechung des Reizleitungssystems an und ist durch die Komplikation mit der Vagusveränderung besonders interessant.

Herr Löwenstein: Ich erlaube mir, Ihnen die Photographie von dem Herzen eines 62-jährigen Mannes vorzulegen, der längere Zeit das Symptom der Bradykardie bis zu 27 Pulsen in der Minute herab, gezeigt hatte. Die klinische Diagnose lautete auf Arterio- bezw. Koronarsklerose. Bei der Sektion fand ich Aorten- und Koronararterienintima fast ganz glatt, nirgends — soweit die Untersuchung gediehen ist — Herde im Myocard, nur an der Stelle am unteren Rande des Sept. membran. ventric., dort, wo das Hissche Bündel verläuft, einen doppelt linsengroßen Kalkknoten, den ich für eine verkalkte myocarditische Schwiele halten möchte. Die mikroskopische Untersuchung, über die ich zur Zeit berichten werde, wird wohl die weitere Aufklärung des Prozesses und den Zustand des Hisschen Bündels ergeben.

XXV.

Herr J. G. Mönckeberg-Gießen:

Ueber die sogenannten abnormen Sehnenfäden im linken Ventrikel des menschlichen Herzens und ihre Beziehungen zum Atrioventrikularbündel.

Die Verschiedenheit der Anschauungen über den Verlauf und die Endigung des Atrioventrikularbündels, die in den Arbeiten von His, Bräunig, Retzer und Fahr einerseits, von Tawara andererseits niedergelegt sind, bestimmte mich, die Angaben der Autoren durch eigene Untersuchungen nachzuprüfen. Ich kam dabei zu dem Resultate, daß das Atrioventrikularbündel in der Ausbreitung seiner beiden Schenkel ein kompliziertes „System“ darstellt, einem Resultate, das mit dem Tawaraschen und dem der eben vorgetragenen neuen Untersuchungen von Fahr bis auf einzelne, nicht prinzipielle Abweichungen übereinstimmt.

Nach diesem Ergebnis meiner Untersuchungen, über die ich an anderer Stelle ausführlich berichten werde, forschte ich weiter, ob auch die Tawarasche Auffassung der sogen. abnormen Sehnenfäden des linken Ventrikels als „von der Wand losgelöste und frei durch den Ventrikelhohlraum hindurchziehende Bündel" des muskulären Atrioventrikularsystems eine mikroskopische Bestätigung fände. Tawara stützt diese Auffassung lediglich auf den makroskopischen Nachweis, daß die abnormen Sehnenfäden stets von der Kammerscheidewand, also dem Ausbreitungsgebiet des linken Schenkels, ausgehen und nach den Papillarmuskeln oder doch nach einer dieser benachbarten Wandpartie hinziehen; nur für einzelne Fäden gibt Tawara eine umgekehrte Verlaufsrichtung an.

Es liegt bereits ein Versuch, der Tawaraschen Annahme die notwendige mikroskopische Grundlage zu geben, vor: Magnus-Alsleben untersuchte abnorme Sehnenfäden aus 10 verschiedenen Herzen und stellte fest, daß in sämtlichen Fäden Muskelfasern vorhanden waren und daß diese zwar in 3 Fällen den Typus der Elemente des Ueberleitungssystems aufwiesen, in 3 anderen Fällen aber vollkommen den gewöhnlichen Ventrikelmuskelfasern glichen und in den übrigen Fällen keinen ausgesprochenen histologischen Charakter besaßen.

Hiernach erscheint es von vornherein wahrscheinlich, daß die abnormen Sehnenfäden doch nicht so einheitliche Gebilde sind, wie Tawara annimmt. Um diese Frage zu entscheiden, genügt es aber nicht, wie Magnus-Alsleben es getan hat, nur Stücke aus den Fäden zu untersuchen. Dafür sind die histologischen Charaktere der Verzweigungen des linken Schenkels im menschlichen Herzen oft doch zu wenig stark ausgeprägt, so daß man leicht in einen Irrtum verfallen kann. Man muß vielmehr durch Serienschnitte nachweisen, daß an einem der Fußpunkte des Fadens sichere Fasern des linken Schenkels, die man ihrerseits auch nur durch kontinuierliches Verfolgen auf Serienschnitten vom Stamme des Atrioventrikularbündels aus als solche erkennen kann, in den Faden eintreten oder nicht.

Von den von mir in dieser Weise untersuchten Fällen möchte ich Ihnen einige Beispiele vorlegen, die mir die verschiedenen Typen abnormer Fäden zu veranschaulichen scheinen.

Zunächst lege ich Ihnen Abbildungen eines Fadens vor, der überhaupt keine Muskelfasern enthält. Das Herz stammte von einem 80-jährigen Manne, der an Pneumonie zugrunde ging. Im linken Ventrikel fand sich ein 3,4 cm langer, ziemlich dünner Faden, der 0,8 cm hinter und etwas unter dem tiefsten Punkt des Septum membranaceum vom Septum abging und sich am Uebergang vom oberen ins mittlere Drittel des hinteren Papillarmuskels inserierte. In den Figuren, die den Serienschnitten durch den Fußpunkt des Fadens am Septum entsprechen, sehen Sie, daß in der subendocardialen Bindegewebsschicht mit Ausnahme von unregelmäßigen Bündeln glatter Muskelfasern, auf deren fast konstantes Vorkommen an der linken Fläche des Ventrikelseptums ich nebenbei Ihre Aufmerksamkeit lenken möchte, überhaupt keine Muskelfasern vorhanden sind und daß in die Fadenansatzstelle nur mit der Elastica Bindegewebsfasern eintreten. Genau das gleiche ist an dem anderen Fußpunkt des Fadens der Fall, und Schnitte durch den Faden in seinem mittleren Verlaufe zeigen ebenfalls keine Muskelfasern in ihm. Für die Annahme, daß etwa früher vorhandene Muskelfasern durch entzündliche Vorgänge zugrunde gegangen

wären, liegt kein Anhaltspunkt vor. Der Fußpunkt des Fadens am Septum liegt an einer Stelle, die nach meinen Erfahrungen nie von den Ausbreitungen des linken Schenkels erreicht wird.

Der nächste Fall, den ich Ihnen demonstriere, betraf eine 63-jährige Frau, die im Coma diabeticum starb. Im linken Ventrikel spannten sich zwei ungefähr parallel verlaufende, stricknadeldicke Fäden vom Septum zum hinteren Papillarmuskel. Die Abgangsstelle des vorderen dieser Fäden lag etwa 1,8 cm unter dem hintersten Punkte des Septum membranaceum; die des hinteren noch 1 mm weiter nach hinten, dabei aber 1,5 mm weiter nach oben. Beide Fäden inserierten sich an der rechten Seite des hinteren Papillarmuskels dicht unter den valvulären Sehnenfäden. In den frontalen Serienschnitten durch das Septum und den hinteren Papillarmuskel trifft man zuerst auf die Insertionsstelle des hinteren Fadens am Papillarmuskel. Sie sehen in der ersten Figur, wie hier ein breites Muskelbündel, das in kontinuierlichem Zusammenhang mit der Muskulatur des Papillarmuskels steht, in den Faden hineinzieht. Einige Schnitte weiter in der Serie sieht man einen Schrägschnitt durch den Faden in seinem unteren Verlaufe; hier findet sich in ihm ein kräftiges Muskelbündel, das einen kleinen Gefäßdurchschnitt umgibt. Im mittleren Verlaufe ist die Fadenmuskulatur auf zwei kleine Bündel reduziert, die gegen die Ansatzstelle am Septum zu schnell wieder größere Dimensionen annehmen und am Septum selbst in direkten Zusammenhang mit der Septummuskulatur treten. Genau die gleichen Verhältnisse liegen an den Fußpunkten des vorderen Fadens vor. Auch bei diesen läßt sich nachweisen, daß die in dem Faden vorhandenen Muskelbündel mit der Septummuskulatur einerseits, mit den Fasern des Papillarmuskels andererseits zusammenhängen. Die beiden Fäden in diesem Falle stellen also Verbindungsbrücken zwischen der Muskulatur des Ventrikelseptums und des hinteren Papillarmuskels dar und haben mit dem Atrioventrikularbündel, das in demselben Serienschnitte, der die Abgangsstelle des vorderen Fadens vom Septum zeigt, noch ungeteilt durch das Septum membranaceum zieht, nichts zu tun.

Komplizierter liegen die Verhältnisse in einem dritten Falle. Es handelte sich dabei um das Herz eines 17-jährigen Mädchens, das an den Folgen einer puerperalen Sepsis gestorben war. Das Herz wies eine starke Tigerung des Myocards auf. Direkt unterhalb der Kommissur zwischen den beiden vorderen Aortenklappen und zwar etwa 3 cm unter ihr ging vom Septum ventriculorum ein gut 3 mm dicker Strang ab, der zu den Trabekeln an der Basis des vorderen Papillarmuskels hinzog. In dem Bilde, das ich vom aufgeschnittenen linken Ventrikel aufgenommen habe, sehen Sie den Strang nahe seiner Insertionsstelle quer durchschnitten. Dieser Faden war schon makroskopisch deutlich muskelhaltig. In der Serie läßt sich leicht nachweisen, daß die Hauptmasse der Fadenmuskulatur in breitem Zusammenhange mit der Septummuskulatur und den Muskelfasern der Trabekel an der Herzspitze steht (Demonstration). An dem Fußpunkte des Fadens am Septum finden sich aber außerdem subendocardiale Muskelbündel, die sich in der Serie kontinuierlich aufwärts bis zum Stamme des Atrioventrikularbündels verfolgen lassen, die also zu den Ausbreitungen des linken Schenkels desselben gehören. Diese subendocardialen Bündel setzen sich, von der übrigen Muskulatur durch Bindegewebe getrennt, auf den Faden fort. Auf Querschnitten aus dem mittleren Verlaufe des Fadens finden sich nun ganz eigenartige Bilder (Demonstration eines nach van Gieson gefärbten Bildes):

man kann um ein zentrales Blutgefäß herum drei verschiedene konzentrische Schichten unterscheiden, die sich scharf voneinander abgrenzen lassen. Der innerste, nur ziemlich schmale Ring wird gebildet von einer 4—5-fachen Lage dicker Hohlfasern, die bei schwacher Vergrößerung fast den Eindruck von Fettzellen machen. Die Faserquerschnitte bestehen aus einem schmalen Ring graugrünlich gefärbten Protoplasmas, das den zentralen Hohlraum umgibt; in diesem sieht man hier und da Kerndurchschnitte von verschiedener Form und Größe. Die mittlere breiteste Zone wird gebildet von quergetroffenen Muskelfasern vom Typus der gewöhnlichen Ventrikelmuskulatur, die dicht beieinander liegen und deren Kerne schlecht oder gar nicht färbbar sind. Nach außenhin folgt dann wieder eine 6—7-fache Lage von Faserquerschnitten, die denen der inneren Schicht sehr ähnlich sind. Neben Hohlfasern mit etwas breiterem Protoplasmaring, in dem stellenweise deutliche Fibrillenquerschnitte sich vorfinden, sind hier auch solide, ebenfalls fibrilläre Fasern vorhanden. Diese Zone reicht dicht bis unter die endocardiale Schicht des Fadens.

Die Erklärung der Strukturverhältnisse im mittleren Verlaufe des Fadens hat mir große Schwierigkeiten bereitet. Anfangs glaubte ich es mit Kunstprodukten zu tun zu haben; dann dachte ich an pathologische Veränderungen, da es sich ja um ein krankes Herz handelte. Aufschluß hat mir der positive Nachweis von Glykogen in den eigentümlichen Hohlfasern gegeben. Meine Untersuchungen an normalen Herzen Erwachsener hatten mich zu dem Resultate geführt, daß bei kräftig gebauten, nicht kachektischen Individuen nachweisbares Glykogen nur in den Verzweigungen des Atrioventrikularbündels vorhanden ist, während die übrige Herzmuskulatur stets glykogenfrei gefunden wurde. Da nun die erwähnten Hohlfasern in dem Faden glykogenhaltig sind, zweifle ich nicht daran, daß hier eine eigentümliche Ausbreitung der in den Faden vom Septum her eingetretenen Fasern des linken Schenkels vorliegt, zumal die Struktur der Hohlfasern mit diesem auch im übrigen übereinstimmt.

Da nun aber an der Insertionsstelle des Fadens auf Serienschnitten nichts mehr von diesen Ausbreitungen des linken Schenkels zu finden ist, muß man annehmen, daß während des Verlaufs durch den Ventrikel im Faden ein Uebergang der Fasern des linken Schenkels in die der zur Ventrikelmuskulatur gehörigen eigentlichen Fadenmuskulatur stattfindet. Hierfür sind auch Anhaltspunkte auf Längsschnitten durch den Faden vorhanden: man kann wiederholt beobachten, wie an der Grenze von äußerer und mittlerer Zone Hohlfasern aus jener in diese übertreten, wobei sie allmählich schmäler werden, ihren zentralen Hohlraum verlieren, in ihrem dichteren Protoplasma mehr Fibrillen aufweisen und so schließlich den gewöhnlichen Ventrikelfasern gleichen. — Es handelt sich also in diesem Falle um einen Faden, der sowohl Fasern der Ventrikelmuskulatur als auch Elemente des linken Schenkels enthält.

Schließlich zeige ich Ihnen noch Abbildungen von mikroskopischen Präparaten aus dem Herzen eines $5^1/_2$-jährigen Mädchens, bei dem eine schwere Rachen- und Kehlkopfdiphtherie zum Tode geführt hatte. In dem linken Ventrikel ging genau 14 mm unter dem vordersten Punkte des Septum membranaceum ein Faden ab, der mit fächerartiger Ausbreitung in der Mitte der vorderen Fläche des hinteren Papillarmuskels endigte. In diesem Falle ergab die mikroskopische Serienuntersuchung,

daß in den Faden vom Septum her nur Fasern des linken Schenkels eintreten, daß also der Faden zu den Bildungen gehört, auf die Tawara, wie oben erwähnt, hingewiesen hat. In der ersten Abbildung sehen Sie einen Frontalschnitt durch den oberen Teil des Septum ventriculorum; am unteren Rande des Septum membranaceum liegt der quergetroffene Stamm des Atrioventrikularbündels, von dem aus der linke Schenkel, dessen Fasern längs- oder schräggetroffen sind, in der subendocardialen Schicht der linken Septumfläche weit nach abwärts vordringt. An der dem Fußpunkt des Fadens entsprechenden Stelle ist die Septumoberfläche vorgebuckelt und in diese Vorbuckelung ein Bündel von Fasern des linken Schenkels vorgeschoben. In den folgenden Schnitten löst sich dieser kurze Fortsatz scheinbar vom Septum los; in der nächsten Abbildung sehen Sie den so entstandenen Schrägschnitt durch den Faden nahe der Septumoberfläche, aber ohne Zusammenhang mit ihr. Im Faden ist das erwähnte vorgeschobene Muskelbündel getroffen. Die gleichen Bilder zeigen alle Durchschnitte durch den Faden. — Auf den folgenden Tafeln sind die Verhältnisse bei der Ankunft des Fadens am Papillarmuskel dargestellt. Zunächst findet sich der andere Fußpunkt des Fadens wiederum als höckeriger Fortsatz an der Oberfläche des quergetroffenen Papillarmuskels. In dem Fortsatz liegen die mit dem Faden angelangten Faserbündel vom linken Schenkel. Diese breiten sich in den folgenden Schnitten in der subendocardialen Schicht des Papillarmuskels weit aus und treten vermittelst kurzer brückenartiger Strangbildungen auch auf die benachbarten Trabekel über. Innerhalb eines solchen Stranges gelang es mir, einen Uebergang der Fasern des linken Schenkels in die gewöhnlichen Fasern eines Trabekels aufzufinden. Hierbei zeigen sich bei starker Vergrößerung ganz analoge Bilder, wie wie in dem vorigen Falle. Es gehen übrigens nur wenige Fasern über; die Hauptmasse bleibt subendocardial und isoliert bis zum letzten Schnitt der Serie bestehen und breitet sich immer weiter aus.

Im ganzen habe ich 11 verschiedene Herzen mit sogen. abnormen Fäden im linken Ventrikel, darunter eines mit ganz kompliziertem Fadensystem, in der beschriebenen Weise untersucht. In keinem habe ich prinzipielle Abweichungen von den Verhältnissen eines der Ihnen vorgelegten Fadenbildungen gefunden, so daß ich glaube, daß mit diesen 4 Typen alle Möglichkeiten erschöpft sind. Entgegen der Tawaraschen einheitlichen Erklärung sind demnach bei den Fadenbildungen solche zu unterscheiden, die nichts mit den Ausbreitungen des Atrioventrikularbündels zu tun haben, und solche, die abnorm verlaufende Fasern des linken Schenkels enthalten. Bei der ersteren Gruppe kommen Fäden überhaupt ohne Muskelfasern vor, die wirklich abnorme Sehnenfäden darstellen, und Fäden, die gewöhnliche Ventrikelfasern enthalten und als trabekuläre Fäden zu bezeichnen sind. Zur zweiten Gruppe gehören Fäden, in die ausschließlich Fasern des linken Schenkels eintreten, und Fäden, die außerdem von Kammerfasern durchzogen werden.

XXVI.

Herr Dr. Y. Saigo aus Japan:

Die Purkinjeschen Muskelfasern bei Erkrankungen des Myocards.

Nach der Entdeckung des Verbindungsbündels zwischen Atrium und Ventrikel durch His im Jahre 1893 und diesbezügliche Arbeiten von Bräuning, Retzer, Tawara, Fahr, ferner durch physiologische Experimente, klinische und pathologisch-anatomische Beweise gestützt, hat die myogene Theorie über die automatische Bewegung des Herzens gegenüber der neurogenen eine fast unangreifbare Stellung eingenommen.

Ich habe mich auch am pathologischen Institut im Virchow-Krankenhaus unter Leitung des Herrn Geheimrat Prof. v. Hansemann mit Herzveränderungen beschäftigt. Besonders suchte ich ein Bild über die Mitbeteiligung der Purkinjeschen Muskelfasern bei Erkrankungen des Myocards zu gewinnen.

Was die ausführlichen Resultate anbelangt, so verweise ich auf die in nächster Zeit in den Zieglerschen Beiträgen erscheinende ausführliche Mitteilung.

Hier möchte ich nur die wesentlichen Resultate kurz skizzieren.

Von verschiedenen Autoren, Aschoff, Geipel, wurde auf das Vorkommen von kleinen, mehr oder weniger verschiedenen, meist perivaskulären Knötchen im Myocard bei Gelenkrheumatismus hingewiesen.

Aschoff bezeichnete sie als rheumatische Knötchen, fand sie unter 10 Fällen von sicher rheumatisch erkrankten Leuten 5mal und 2mal bei wahrscheinlichem Vorhandensein dieses Leidens.

Die Knötchen lagen nach seiner Beschreibung regelmäßig in der Nachbarschaft kleiner oder mittelgroßer Gefäße, zeigten oft die innigste Beziehung zur Adventitia derselben oder alle Gefäßwandschichten sind gleichzeitig erkrankt.

Die Knötchen sind außerordentlich klein, höchstens submiliar und entstehen durch Zusammenlagerung auffallend großer Elemente mit einem oder mehreren abnorm großen, leicht eingekerbten oder polymorphen Kernen. Die Zusammenlagerung der Zellen erfolgt oft in Form eines Fächers oder einer Rosette. Die Peripherie wird von den großen Kernen, das Zentrum von dem oft zu einer schwächeren oder anders färbbaren, anscheinend nekrotischen Masse zusammenfließenden Protoplasmen der Zellen gebildet. Allerdings bestehen die Knötchen nicht ausschließlich aus solchen großkernigen Zellen, sondern kleine und große Lymphocyten, auch polymorphkernige Leukocyten schieben sich in der Peripherie zwischen die großen Zellen ein. Aus den großen Zellen der entzündlich geschwollenen Adventitiazellen der Gefäße entstehen die riesenzellenähnlichen großkernigen Elemente, welche vereinzelt oder zu Knötchen zusammengelagert sind.

Geipel fand in 5 Fällen von rheumatischer Myocarditis die erwähnten Knötchen. Nur weicht er insofern von der Auffassung Aschoffs ab, als er die großen Zellen und mehrkernigen Riesenzellen aus bindegewebigen Elementen, nicht aber von größeren lymphocytoiden Elementen ableitet.

Ich kann diese Beobachtung betreffs des Vorkommens der Knötchen bei Gelenkrheumatismus bestätigen. Fünfmal fand ich histologisch dieselben Gebilde bei Patienten, welche an Gelenkrheumatismus gelitten haben.

Wie auch Aschoff schon betont, sind diese Knötchen nun nicht beschränkt auf das eigentliche Myocard, sondern finden sich auch im Bereiche des Purkinjeschen Fasernsystems.

Anatomisch erscheinen sie zwar genau gleich zusammengesetzt, nur fand ich sie manchmal viel größer. Die Purkinjeschen Fasern selbst zeigten dagegen weit stärkere Störungen als im Myocard.

1) So zeigten sich in einem Fall von Angina pectoris die Fasern des linken Hauptschenkels des Reizleitungssystems infolge Auseinanderweichens der Fibrillen verbreitert und stark vakuolisiert. Sie färben sich nach Heidenhainscher Eisenhämatoxylinbehandlung weder schwarz noch blau, sondern grau oder schmutziggrau, zeigen keine Querstreifung. Daneben fand sich körnige Degeneration der Fibrillen in reichlicher Ausdehnung im Myocard.

2) In einem weiteren Fall von überstandenem Gelenkrheumatismus, der an Uteruskrebs gestorben war, zeigten sich größere, reichliche Vakuolen nur im Bereiche der Purkinjeschen Fasern beschränkt. Die Fasern färben sich nach Heidenhain hier auch grau, zeigen keine Querstreifung, während das Myocard, welches braune Atrophie aufwies, sonst gut erhalten war.

Es steht also hier im Vordergrund eine Veränderung im Bereiche der Purkinjeschen Fasern, während das übrige Myocard außer brauner Atrophie wenig ergriffen war.

In beiden erwähnten Fällen fanden sich Knötchen sowie Riesenzellen in geringer Zahl.

3) In einem weiteren Fall von Mitral- und Aorteninsuffizienz nach Gelenkrheumatismus fanden sich Knötchen, die vorwiegend aus Leukocyten und wenig epitheloiden großen Zellen zusammengesetzt waren, in reichlicher Zahl. Hier sind Riesenzellen auch reichlich, fast in jedem Knötchen waren sie zu finden und auch die Zellformen sehr verschieden. So fanden sich Riesenzellen, welche ihrem Aussehen nach in mir zuerst die Vermutung erweckten, daß es sich um Tuberkel handelte, zumal in der Mitte eine ausgedehnte Homogenisierung zu sehen war. Ich suchte deshalb nach Tuberkelbacillen, aber mit negativem Erfolg. Ferner fanden sich hie und da Riesenzellen, deren Genese myogener Natur zu sein schienen, wie sie schon Fiedler und Saltykow in ihren Fällen von diffuser Myocarditis mit Sicherheit beobachtet haben.

Dieser Fall interessiert mich besonders, weil infolge reichlichem Vorhandenseins der Knötchen im subendocardialen Bindegewebe auch beträchtliche Bündel von Purkinjeschen Fasern zerstört worden sind. Daneben fanden sich im linken Hauptschenkel des Reizleitungssystems und in den kleinen Teilen des Myocards reichliche Vakuolenbildung. Vakuolen sind im Bereiche des Purkinjeschen Fasersystems viel stärker und größer ausgeprägt, so daß der dadurch bedingte Verlust an kontraktilen Substanzen auch ein größerer ist. Viele von den Vakuolen

sind oft mit Eosin rosarot nach Heidenhain grau oder hellgrau sich färbenden feinkörnigen Massen ausgefüllt. Die Kerne der vakuolisierten Fasern zeigen geringeres Chromatingerüst, man sieht in ihnen selbst auch Vakuolen und die Kernmembran tritt deutlicher hervor. Manchmal sind sie fast völlig zerfallen bezw. in kleinen, sich mit Hämatoxylin blau färbenden Körnchen aufgelöst. Die den Vakuolen nächstgelegenen Fibrillen sind oft atrophisch, färben sich nach Heidenhain grau oder hellgrau, die Querstreifung ist verschwunden. Die einzelnen Fibrillen sind als solche nicht mehr erkennbar, sondern in Körnern zerfallen, die sich mit Eosin rosarot, nach Heidenhain grau oder hellgrau färben.

4) In einem anderen Fall von Mitral- und Aorteninsuffizienz nach Gelenkrheumatismus bestanden die Knötchen vorwiegend aus großen, epitheloiden Zellen, meist gleichzeitig mit Erkrankungen aller Gefäßwandschichten.

Im Gegensatz zu dem Fall 3 waren Riesenzellen nicht reichlich vorhanden, einzelne von ihnen möchte ich auch nach ihrem Aussehen als aus der Muskulatur entstanden betrachten.

Die beiden Hauptschenkel des Reizleitungssystems sind durch Bindegewebsvermehrung, Fettgewebswucherung und Infiltration mit großen, epitheloiden Zellen stark verschmälert und an manchen Stellen körnig degeneriert und vakuolisiert. Die Vakuolen sind hier auch sehr groß und im wesentlichen verhält es sich wie im Fall 3.

5) Im folgenden Fall mit rheumatischer Endocarditis bestanden die Knötchen vorwiegend aus epitheloiden Zellen. Riesenzellen sind reichlich vorhanden, fast in jedem Knötchen sind sie zu finden und scheinen myogener Natur zu sein. Abgesehen von den in den Papillarmuskeln und im Subendocardium vorhandenen Knötchen liegt die Mehrzahl derselben isoliert vom Gefäß und die Gefäßwand ist hier selten erkrankt.

An der Atrioventrikulargrenze und im Septum subendocardiale Bindegewebsvermehrung, Blutung, hyaline Thromben und Fettgewebswucherung, wodurch die Purkinjeschen Fasern zum Teil verschmälert worden sind. An anderen Stellen aber sind die Purkinjeschen Fasern durch Auflockerung der kontraktilen Substanzen verbreitert und zeigen auch große Vakuolen mit geschrumpften oder zerfallenen Kernen.

Ich komme mithin wie Aschoff zu dem Ergebnis, daß diese Knötchen, die sowohl im Myocard als auch im Bereiche des Purkinjeschen Fasersystems auftreten, Zerstörungen der Muskelfasern bewirken, sich als besonderer Befund bei Gelenkrheumatismus finden, zumal ich sie in keinem anderen Fall beobachtet habe.

Welche Herkunft die Riesenzellen haben, läßt sich auf Grund der histologischen Bilder schwer entscheiden. Meist sind die Knötchen eben schon älter, so daß man den Entstehungsmodus nicht immer übersehen kann.

Was weitere Veränderungen des Reizleitungssystems der Purkinjeschen Fasern durch Krankheiten verschiedener Art angeht, so zeigen sich hier gewisse Unterschiede in der Intensität derselben dem Myocard gegenüber.

Eine Hauptursache für Veränderung am Herzmuskel überhaupt bildet bekanntlich die Arteriosklerose, sei es daß sie allein oder im Gefolge anderer Organerkrankungen, z. B. von Nierenleiden, auftritt.

In 4 Fällen von chronischen Nierenleiden, die alle ausgesprochene Hypertrophie des Herzens zeigten, gleichzeitig mit starker Sklerose des

Koronararterien, aber ohne Klappenfehler, fand sich eine mäßige allgemeine Verdickung des Bindegewebsgerüstes.

In allen Fällen fanden sich zerstreut reichliche Schwielen, Nekrosen und in einem Fall miliare Abszesse.

In 3 Fällen fanden sich körnige Degenerationen, von denen nur in einem Fall, wo das Herzgewicht 900 g betrug und eine starke, fleckige Fetteinlagerung aufwies, eine umfangreiche war, besonders stark auf der linken Herzhälfte.

In 2 anderen Fällen waren die Degenerationen nur herdweise und nicht stark ausgedehnt.

Was die Veränderung im Bereiche der Purkinjeschen Fasern anbelangt, so habe ich in 3 Fällen Störung des linken Hauptschenkels durch Schwielen, Nekrosen oder körnige Degeneration gesehen. Ferner in allen Fällen Vakuolenbildung. Diese Vakuolisierung ist in den Purkinjeschen Fasern immer größer und meist perinukleär, selten interfibrillär. Besonders stark ist sie in einem Fall ausgeprägt und zeigen Fibrillen und Kerne gegen Farbstoff dasselbe Verhalten wie bei dem Fall 3.

Weiter zeigen sich auffallende Veränderungen am Herzmuskel überhaupt, wie auch an den Purkinjeschen Fasern im Gefolge von langdauernden, den gesamten Organismus in hohem Grade schädigenden Krankheiten, insbesondere an bösartigen Geschwülsten.

Unter den 6 bösartigen Geschwülsten (1 Sarkom, 5 Carcinome) ohne Klappenfehler, aber mit mehr oder weniger Arteriosklerose fanden sich in 2 Fällen zahlreiche Schwielen und Nekrosen, in den übrigen nur spärlich.

In diesen 6 Fällen, von denen in 4 Fällen braune Atrophie vorhanden, war die Atrophie in einem Fall, wo die Kachexie hochgradig war, besonders stark ausgeprägt.

Von der parenchymatösen Degeneration im Myocard ist zu erwähnen die eigentümliche „Blaufärbung“, welche bei gewöhnlicher Behandlung mit Hämatoxylin-Eosin statt rot sich zu färben, behalten die Muskelfasern die blaue Farbe von Hämatoxylin bei sich. Behandelt man Schnitte nach Heidenhainscher Eisenhämatoxylinmethode, so entfärben sich die degenerierten Teile vollständig oder gräulich. Die noch spärlich erhaltenen Fibrillen bleiben als schwarze oder blaue Punkte, eventuell Striche erkenntlich. Diese Degeneration, welche ich in 4 Fällen (1 Lungensarkom, 3 Carcinome mit brauner Atrophie) gesehen habe, kommt nie in großer Zahl, sondern immer spärlich, vereinzelt vor. Diese Degeneration habe ich im Bereiche der Purkinjeschen Fasern selten gesehen, aber zu bemerken ist die geringe oder anscheinend gar keine Beteiligung der Fasern an der braunen Atrophie.

In einem Fall mit starker Kachexie, wo die Atrophie sehr stark war, fanden sich in den Purkinjeschen Fasern nur spärliches Pigment und die Muskelfasern waren selbst anscheinend nicht atrophisch. Ebenso schienen in einem Fall von Oesophaguscarcinom mit Metastasen in den Knochen, wo das Herz Hypertrophie aufwies, die Purkinjeschen Fasern an der Hypertrophie anscheinend gar nicht oder sehr wenig sich zu beteiligen.

In diesen beiden Punkten stimme ich mit Tawara überein.

Vielleicht wird diese Tatsache darauf zurückzuführen sein, daß die Purkinjeschen Fasern noch besondere nutritive Zentren haben.

Im Gegensatz zu der oben erwähnten geringeren Teilnahme der Purkinjeschen Fasern an Hypertrophie und brauner Atrophie, scheinen

sie große Neigung zur Vakuolenbildung zu haben, welche vielleicht mit ihrem anatomischen Bau, reichlichem Sarkoplasma, geringer kontraktiler Substanz zusammenhängt.

In den 4 Fällen fanden sich in den linken Hauptschenkel des Reizleitungssystems starke Vakuolenbildung und in einem Fall zugleich körnige Degeneration.

In einem anderen Fall sind die Purkinjeschen Fasern durch Schwielen und Nekrosen zerstört. Die den Vakuolen nächst gelegenen Fibrillen färben sich nach Heidenhain grau, zeigen keine Querstreifungen und die Kerne sind oft geschrumpft, selten in Trümmern zerfallen.

Die stärksten Veränderungen fanden sich an den Purkinjeschen Fasern wie am Myocard überhaupt, bei gewissen chronischen Ernährungsstörungen, die z. B. Leukämie, perniziöse Anämie und Diabetes im Gefolge haben. Hier zeigten sich die Veränderungen über das ganze Organ, insbesondere das gesamte Reizleitungssystem der Purkinjeschen Fasern zerstreut.

Unter 4 Fällen (1 Leukämie, 2 perniziöse Anämie, 1 Diabetes) war die Fetteinlagerung 3mal in fleckiger Form. Nur bei Leukämie war sie gleichmäßig verteilt.

Die parenchymatöse Degeneration in Form von körnigem Zerfall fand sich mit Ausnahme von Diabetes in allen Fällen stark ausgedehnt in beiden Muskelsystemen im ganzen Organ, aber besonders stark auf der linken Herzhälfte.

Die Muskelfasern färben sich im allgemeinen schlecht, die kontraktilen Substanzen sehen atrophisch aus, oft sieht man in den Kernen Vakuolen, aber selten in Trümmer zerfallen.

In dem Leukämiefall fand sich außer körnigem Zerfall in den Papillarmuskeln beider Ventrikel auch ein großes Muskelbündel von Purkinjeschen Fasern durch Leukombildung zerstört.

In 2 Fällen von perniziöser Anämie fanden sich Zerstörungen des linken Hauptschenkels durch körnige Degeneration, die Mehrzahl der Fibrillen färbt sich nach Heidenhain grau, die Querstreifungen verschwunden, die Kerne zeigen Vakuolen und oft vollständig in Körnern aufgelöst. Es fanden sich auch zahlreiche Vakuolen in beiden Muskelsystemen, besonders in den Papillarmuskeln beider Ventrikel, welche zum Teil mit braunem Pigment und feinen, mit Eosin rosarot sich färbenden Körnchen ausgefüllt sind. Die größeren Vakuolen finden sich hier auch vorwiegend im Bereiche der Purkinjeschen Fasern, welche selbstverständlich einen größeren Verlust an kontraktilen Substanzen als Folge haben muß.

Im Diabetesfall fanden sich zahlreiche Schwielen und Nekrosen, welche auch im Bereiche der Purkinjeschen Fasern Zerstörungen gemacht haben.

Fasse ich nochmals die Resultate kurz zusammen, so zeigt sich:

1) Die im Gefolge von Gelenkrheumatismus auftretenden Knötchen im Herzmuskel sind nicht auf das Myocard beschränkt, sondern finden sich auch im Bereiche des Purkinjeschen Fasersystems und haben hier ebenso wie dort Veränderungen an den Fasern im Gefolge.

2) Auch die Veränderungen regressiver Art, die das Myocard betreffen, wie Vakuolisierung, Zunahme des interstitiellen Fettgewebes, fettige Degeneration, körniger Zerfall, Nekrosen, Schwielenbildung ergreifen bald mehr bald weniger das Purkinjesche Fasersystem. Daß

es sich insbesondere bei der Vakuolenbildung um einen pathologischen Vorgang handelt und nicht um Fehler, die bei Fixierung oder Härtung entstanden sind, geht, wie auch schon im einzelnen vorher betont worden ist, hervor, einmal aus der Größe der Hohlräume und dann aus den Veränderungen, die die nahegelegenen Kerne und die benachbarten kontraktilen Substanzen zeigen. Bei ersteren ist das Chromatingerüst vermindert, man sieht in ihnen selbst Lücken. Manchmal sind sie fast völlig zerfallen bezw. in kleine, sich mit Hämatoxylin blau färbende Körnchen aufgelöst. An der kontraktilen Substanz sieht man einmal Verschmälerung der Fibrillen, die Querstreifung ist verschwunden. Die einzelnen Fibrillen sind als solche nicht mehr erkennbar, sondern in Körner zerfallen, die sich mit Eosin rosarot, nach Heidenhain grau gefärbt haben.

3) Zeigt das Herz die Erscheinungen der braunen Atrophie oder der Hypertrophie, so ergibt die Betrachtung des Purkinjeschen Fasersystems stets eine geringere Beteiligung an diesem Prozesse, meist ist der Unterschied sehr deutlich.

Diskussion:

Herr Fahr: Ich möchte die Vakuolenbildungen, die uns Herr Saigo gezeigt hat, nicht ohne weiteres für etwas Pathologisches halten. Man findet ganz ähnliche Bilder auch bei normalen Herzen, bei denen der spezifische Bau des Atrioventrikularbündels gut ausgesprochen ist. Ich richte an den Herrn Vortragenden die Frage, ob die Veränderungen, die er im Hisschen Bündel beobachtete, das Bündel in ganzer Breitenausdehnung betrafen.

Herr Mönckeberg: Auch ich habe mich bei Betrachtung der aufgestellten Präparate nicht davon überzeugen können, daß es sich bei den Vakuolenbildungen in den Fasern des linken Schenkels um pathologische Bilder handelt. Ebenso wie der Verlauf der Schenkel, variiert die Struktur ihrer Fasern beim Menschen normalerweise in weiten Grenzen, so daß man derartige Bildungen jedenfalls auch in sonst völlig normalen Herzen antreffen kann.

V. Sitzung.

XXVII.

Herr Schmorl-Dresden:

Demonstration von Knochenpräparaten des Herrn Morpurgo-Turin.

Im Auftrage von Herrn Professor Morpurgo, der verhindert ist, an der Tagung teilzunehmen, lege ich einige mikroskopische Präparate, die von einem Fall von Osteomalacie und von einem Fall von Rachitis herstammen, vor. Sie sind mittels einer Modifikation der von mir zur Färbung der Knochenkörperchen angegebenen Färbemethode hergestellt, die im wesentlichen darin besteht, daß die beiden Färbemethoden miteinander kombiniert sind.

Die von Morpurgo gegebene Vorschrift zur Färbung lautet:

1) Fixierung in Müller-Formol im Thermostaten.
2) Entkalkung in 5-proz. Salpetersäure.
3) Direktes Uebertragen in Müllersche Flüssigkeit, mehrmaliges Wechseln der Flüssigkeit während einiger Tage. Waschen.
4) Alkohol. — Celloidineinbettung.
5) Die Schnitte in Wasser einige Stunden.
6) Bad von einigen Minuten in konzentrierter Lösung von Lithion carbonic.
7) Direktes Uebertragen in Karbolthionin nach Schmorlscher Formel.
7a) Eventueller Zusatz von einem Tropfen der alkalischen Lösung zur Farblösung bis zum rotvioletten Ton.
8) Waschen in Wasser.
9) Uebertragen in konzentrierte Phosphorwolframsäurelösung.
10) Waschen in Wasser.
11) Uebertragen in konzentrierte Pikrinsäurelösung.
12) Kurzes Waschen in Wasser, welches einmal erneuert wird.
13) 90-proz. Alkohol. Man muß die Schnitte mit der Glasnadel in der Nähe des Flüssigkeitsspiegels halten und sie fortwährend an Stellen übertragen, wo kein Farbstoff sich angesammelt hat.
14) 96-proz. Alkohol.
15) Origanumöl.
16) Xylol. Xylolbalsam.

Wenn man die Schnitte mehrere Tage vor der Färbung aufbewahren will, so lege man sie in Müllersche Flüssigkeit. Längeres Aufbewahren in Alkohol ist schädlich.

Die durch diese Modifikation gefärbten Präparate zeigen in sehr eleganter Weise die Knochenkörperchen und ihre Ausläufer. Sie sind frei von Niederschlägen und lassen die Gewebs- und Zellstruktur im Knochenmark sehr gut erkennen. Ganz besonderen Wert legt ihr Herr Morpurgo um deswillen bei, weil sie ermöglicht, in Präparaten, die durch Salpetersäure vollständig entkalkt sind, die vor der Entkalkung kalkhaltig gewesene Knochensubstanz ganz scharf durch differente Färbung von der kalklosen Substanz zu unterscheiden. Erstere ist braungelb, letztere intensiv blau gefärbt.

Ich selbst habe noch keine Gelegenheit gehabt, die Methode nachzuprüfen, möchte aber nicht unterlassen, zu erwähnen, daß ich selbst früher Versuche mit der Kombination der beiden von mir angegebenen Knochenfärbemethoden gemacht habe, ohne so schöne Resultate zu erreichen, wie sie Herr Morpurgo erlangt hat.

XXVIII.

Herr Külbs-Kiel:

Experimentelle Untersuchungen über Herz und Trauma.

(Mit Demonstrationen.)

Meine Herren! Die Frage, wie und wann Herzveränderungen nach stumpfen Traumen — ich sehe ab von direkten Stich- und Schußverletzungen — entstehen, ist praktisch sehr wichtig. Sie interessiert vor allen Dingen den Kliniker, und klinische Beobachtungen, die diese Frage berühren, gibt es eine große Menge. Diese klinischen Beobachtungen haben aber zum großen Teil Lücken, die man nur hier und da durch pathologisch-anatomische Befunde und experimentelle Ergebnisse ausfüllen konnte. Obduktionsbefunde von Fällen, die kurze Zeit nach dem Trauma starben (Lesser, E. Fraenkel, Ebbinghaus und M. B. Schmidt), zeigten Pericardblutungen, Myocardblutungen, Endocardrisse, Klappenrisse, sehr selten auch Klappenblutungen (Ebbinghaus, Delhommeau). Experimentelle Unterlagen wurden dadurch geschaffen, daß nach Verletzung der Klappe Mikroorganismen in den Kreislauf injiziert an den betreffenden Klappen Endocarditis erzeugten. O. Rosenbach, Orth und Wyssokowitsch, Weichselbaum waren die ersten, die diese Tatsachen begründeten, während Rubino es gelang, durch stumpfe Traumen mit nachfolgender Injektion von Staphylokokken eiterige Myocarditis und Pericarditis zu erzeugen. Durch Traumen allein bekam Rubino keine Veränderungen. Die nicht ganz einwandsfreien Ergebnisse Dufours übergehe ich und erwähne kurz die Obduktionsbefunde von Fällen, die längere Zeit nach dem Trauma starben. Hier fanden Barie, A. Heller u. a. chronisch verdickte, mit endocarditischen Wucherungen besetzte Klappen und zerrissene Sehnenfäden.

Das ist die Basis, auf die gestützt wir uns klinische Folgeerscheinungen dieser oder jener Art zu erklären suchen. Sie erklärt uns viel, aber nicht alles. Strittige Punkte in der aufgeworfenen Frage sind z. B.: Wie entsteht ein Klappenfehler nach einem Trauma, wenn keine Erscheinungen einer entzündlichen Endocarditis folgen? Wie sind die oft

längere Zeit nach dem Trauma auftretenden Myocardschädigungen zu erklären, welcher Teil des Herzens wird durch stumpfe Gewalt am leichtesten geschädigt, welches sind die unmittelbaren Folgen auf den Kreislauf?

Meine Herren! Ich möchte über *experimentelle Untersuchungen* berichten, die ich, veranlaßt durch die erwähnten Schwierigkeiten, bei *Hunden* anstellte. Mit einem Holz, einem Fleischklopfer, wie Sie ihn hier sehen, schlug ich Hunde 1—3mal gegen die linke Brust und untersuchte nach Stunden oder Tagen die Brustorgane. Die Tiere wurden durch Entbluten getötet. Die innerhalb 12 Tagen auftretenden Folgeerscheinungen — weitere Untersuchungen sind im Gange — kann ich kurz so zusammenfassen:

1) Nennenswerte Haut- und Thoraxwandblutungen finden sich äußerst selten.

2) Der fast regelmäßige Befund sind *Klappenblutungen*, und zwar fand ich diese, wie die Tabelle zeigt, unter 23 Tieren 17mal. Klappenrisse sah ich nur bei einem Tier, das, wie Sie hier deutlich erkennen können, einen zackig verlaufenden Riß einer Aortenklappe bot.

23 Tiere			
Klappenverletzung	Muskelblutung	Pericardblutung	Lungenblutung
17	10	10	11
(1 Riß)		(1 Erguß) 3 ausgedehnte Septumblutungen	

Mitralis	7	Mitralis und Aorta	2
Aorta	2	Pulmonalis, Tricusp., Aorta	2
Pulmonalis	2	Tricusp., Aorta, Mitralis	1
Tricusp.	1		

3) *Myocard*blutungen bezw. subendocardiale oder subpericardiale Blutungen sah ich 10mal. Sie sehen die ausgedehnten Septumblutungen bei 3 Tieren, die geringeren subpericardialen Blutungen in den übrigen Fällen an den aufgestellten Organen. Risse oder Papillarmuskel- bezw. Sehnenfädenzerreißungen konnte ich nicht auffinden.

4) 10 Tiere boten *Pericard*verletzungen, mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen.

5) Intensivere Hämorrhagien zeigte auch der sogenannte cardiale Mittellappen der linken *Lunge*, 6mal dieser allein, 5mal daneben der linke Ober- oder rechte Oberlappen.

Mikroskopisch kennzeichnen sich diese Veränderungen folgendermaßen: In den Klappen sieht man an der Basis zumeist in der Umgebung eines Gefäßes in das Klappengewebe sich hineinschiebende größere Mengen roter Blutkörperchen. An Serienschnitten konnte ich, wie Sie hier im Mikroskop sehen, die Stelle finden, durch die das Blut aus dem zerrissenen Gefäßlumen austrat. Daß diese Klappenblutungen oft weit auf die Muskulatur übergehen, sehen Sie an einem anderen Präparat. Außer vereinzelten Leukocyten und bei älteren Blutungen in Auflösung begriffenen Erythrocyten zeigen die Präparate nichts Besonderes. Die Muskelblutungen bestehen, wenn sie frisch sind, aus mehr oder weniger großen Mengen roter Blutkörperchen, die sich zwischen die Muskelfibrillen einschieben und diese oft in großer Ausdehnung verdrängen. Die kleineren, als subendocardial oder subpericardial imponierenden Blutungen, sind meistens oberflächlich gelegene Myocardblutungen, die

hier und da bis an das Endocard oder Pericard heranreichen. Am meisten von Interesse dürften die in der Umgebung älterer Blutungen auftretenden Veränderungen sein. Sie sehen hier um die Blutung herum einen Wall polymorphkerniger Leukocyten mit Kernfragmenten vermischt. Die innerhalb der Blutung liegenden Muskelfasern haben nur zum Teil Querstreifung, zum Teil sind sie wie gequollen mit krümeligem oder scholligem Protoplasmazerfall.

Die Pericard- und Lungenverletzungen sind einfache Hämorrhagien, sie bieten mikroskopisch vorläufig keine interessanteren Einzelheiten.

Meine Befunde sind also kurz zusammengefaßt folgende: Häufiger, wie ich erwartete, konnte ich experimentell durch stumpfe Traumen Herzveränderungen erzeugen. Am meisten geschädigt wurde der Klappenapparat. Es handelt sich fast nur um Blutungen, die an der Klappenbasis und im Myocard oft große Ausdehnungen annehmen. Besonders bei den Myocardblutungen muß man daran denken, daß diese ohne Substanzdefekt kaum ausheilen können und die reaktiven Zonen von Leukocyten wie die Muskelveränderungen lassen vermuten, daß sich hier wichtige mikroskopische Veränderungen anbahnen. Welcher Art diese sind, hoffe ich durch weitere Experimente dartun zu können. Einige sofort nach dem Trauma aufgenommene Pulskurven zeigen Ihnen die erheblichen Differenzen in Qualität und Frequenz des Pulses, die oft sehr starken Blutdrucksenkungen. Diese Symptome können auch dann auftreten, wenn keine anatomischen Veränderungen später sich auffinden lassen.

XXIX.

Herr F. Marchand-Leipzig:

Eine seltene Missbildung des Herzens eines Erwachsenen (Transposition der grossen Arterien bei rudimentärem rechten Ventrikel).

Mit Tafel IX u. X und 1 Figur im Text.

Der seltene Bildungsfehler des Herzens eines Erwachsenen, der den Gegenstand dieser Mitteilung bildet, ist sowohl in pathologisch-anatomischer und klinischer, als auch in embryologischer Hinsicht von Interesse. Eine genaue Beschreibung des Herzens scheint mir daher wohl gerechtfertigt zu sein, wenn sie auch nur als Material für weitere Untersuchungen dienen kann, da eine befriedigende Erklärung ihrer Entstehungsweise, das Ziel der teratologischen Studien (abgesehen von ihrer praktischen Nutzanwendung), noch nicht gegeben werden kann.

Ich erlaube mir, zunächst die anamnestischen und klinischen Angaben vorauszuschicken, die mir von der medizinischen Klinik mit freundlicher Erlaubnis des Direktors, Herrn Geh.-Rat Curschmann, überlassen worden sind.

W., Bernhard, 21 Jahre, Barbier.
Aufgenommen 30. VIII. 1907.
Gestorben 25. IX. 1907.
Klin. Diagnose: Vitium cordis decompens. (congenitum ?), Kyphose.

Anamnese: Großvater an Wassersucht, Mutter an Tuberkulose gestorben, Vater gesund.

Fünf Geschwister: 1. der Patient, 2. an engl. Krankheit und Wassersucht gest., 3. totgeboren, 4. und 5. gesund.

Patient: Geburt angeblich normal, über die Hautfarbe bei der Geburt ist nichts zu erfahren. Mit 2 Jahren Auftreten der bläulichen Farbe. Gegen Mitte der Schuljahre wurde Pat. von einem Schulausfluge wegen plötzlicher Schwäche und starker Atemnot, bläulich verfärbt, nach Hause gebracht. Darauf erholte er sich wieder; die bläuliche Farbe nahm besonders bei körperlichen Anstrengungen, Treppensteigen zu. Pat. durfte daher nicht am Turnunterricht teilnehmen. Bis dahin war der Körperbau vollkommen normal. Dann kam Pat. in die Lehre. In seiner freien Zeit zeichnete er viel, wie er überhaupt sitzende Lebensweise vorzog, auch konnte er nie lange im Bett liegen, und stets nur auf der rechten Seite. In seiner Lehrzeit ging Pat. immer gebückt, besonders wenn er für sich allein war; später war er als Gehilfe außerhalb, und achtete nicht viel auf seine Körperhaltung. Damals trat die Veränderung des Brustkorbes stärker hervor. Nach der Rückkehr trat in den letzten Wochen Schwellung der Beine ein; nach mehreren Anfällen von starker Atemnot und Herzklopfen, das er schon früher öfter hatte, kam er auf eigenen Wunsch ins Krankenhaus. Die letzten Anfälle waren aufgetreten, nachdem er viel Flüssigkeit zu sich genommen hatte. Wegen des Herzens war er bereits als Schuljunge in ärztlicher Behandlung gewesen. Sonst ist er bis auf Masern stets von Krankheit verschont geblieben.

Status: 31. VIII. 1907. Kleiner zart gebauter, mäßig ernährter Pat. mit allgemeiner starker Cyanose, besonders der Extremitäten, Nase, Ohren; starke Kyphose. Lungen ohne Befund. Herz stark vergrößert; Dämpfungsfigur etwa von der 3. Rippe nach links ca. 4 Querfinger nach außen von der Mammillarlinie, nach rechts reichlich 2 Querfinger über den rechten Sternalrand. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze, langgezogenes diastolisches kontinuierlich überall, am stärksten über der Pulmonalis. Herzaktion vom Abdomen aus gut palbabel.

Am 2. September wegen starker Cyanose, extrem langsamen Pulses, hochgradiger Atemnot intravenöse Strophantus-Injektion, wonach der Puls von 37 auf 65 steigt; Pat. fühlt sich erleichtert.

3. September Zunahme der Dyspnoe und Cyanose, manchmal Flimmern vor den Augen, Kribbeln in den Beinen, die ödematös geschwollen sind.

20. September. Pat. ist dauernd stark dyspnoisch, sitzt meist vornübergebeugt aufrecht im Bett. Starke allgemeine Cyanose. Sauerstoffinhalation, Morphium.

22. September. Klagt schon seit gestern über heftige Leibschmerzen; der heute entleerte Stuhl ist dünnbreiig, dabei blutig verfärbt, starker Meteorismus. Allgemeinbefinden sehr schlecht. Dyspnoe besteht fort. Viel Schlaf.

24. September. Morgens $5^1/_2$ Tod.

Die Temperatur war am 31. August abends 38,2, sonst meist zwischen 36 und 37, einigemale 37,5.

Puls am 31. August 66, sank am 2. September bis 37, von da ab meist 40 bis 45; am 20. September bis 82, dann abnehmend.

Respiration 30 bis 36, am 22. September bis 46.

Harnmenge meist 400 bis 500; s. G. 1018 bis 1020, Spuren von Eiweiß, zuletzt etwas mehr.

Die Pulskurve zeigt niedrige systolische Erhebung mit stumpfem Gipfel, Andeutung eines zweiten kleinen Gipfels, langen absteigenden Schenkel mit sehr schwacher Rückstoßelevation, stellenweise etwas stärkere Erhebung, zuweilen mit kleinen Elastizitätsschwankungen.

Sektion am 25. September 1907 vormittags (Marchand).

Etwas unter mittelgroße, männliche Leiche mit kielartig vorgedrängtem Brustkorb. Die rechte Seite des Rückens springt in ihrer thorakalen Hälfte sehr stark in Form eines runden Buckels vor und fällt allmählich nach der linken Seite ab. Die Wirbelsäule zeigt, von hinten betrachtet, im unteren Teil der Brustwirbel eine ziemlich starke kyphotische, schwach skoliotische Krümmung. Der stärkste Vorsprung der rechten Brustwand wird durch die hintere Partie der rechten Rippen gebildet, aber auch die linke Brustwand wölbt sich ziemlich stark nach hinten vor. Das Brustbein mit den Rippenknorpeln ist stark konvex gewölbt, der Processus ensiformis rechtwinklig nach innen umgebogen, ebenso ist auch der Rippenbogen beiderseits nach einwärts gebogen. Nach Herausnahme der Brustorgane zeigt der Thorax beiderseits einen sehr beträchtlichen Tiefendurchmesser; in der Höhe des 4. Intercostalraumes innen gemessen ca. 21 cm rechts, 23 cm links, einen größten Breitendurchmesser im 4. Intercostalraum von $19^1/_2$ cm. Von vorn gesehen zeigt die Wirbelsäule im unteren Brustteil eine Ausbuchtung nach hinten und rechts, die dem vergrößerten Herzen entsprach. Die Lenden-

wirbelsäule verläuft ziemlich genau in der Mitte. Die Wirbelkörper der unteren Brustwirbel zeigen an ihrer Konkavität eine leichte Abflachung.

Beide untere Extremitäten sowie das Scrotum sind sehr stark ödematös geschwollen.

Auf dem Rücken sehr verbreitete blaurote Totenflecke; Lippen und Gesicht sind etwas, die Fingerspitzen stark cyanotisch verfärbt; die Nägel livide und ziemlich stark gewölbt; auch die Zehen deutlich cyanotisch.

Zwerchfellstand rechts im 5. Intercostalraum, links am unteren Rand der 7. Rippe; die Intercostalräume sind ziemlich weit. Bei Eröffnung des Thorax nimmt das sehr ausgedehnte Pericard fast den ganzen vorderen Teil der Brusthöhle ein, so daß nur von der linken Lunge oberhalb des Pericards ein kleiner Teil des Oberlappens zum Vorschein kommt. Der Durchmesser des Pericards von oben nach unten beträgt ca. 19—20 cm, von rechts nach links ungefähr 18—19 cm. Im Pericard findet sich nur wenig klare, gelbliche Flüssigkeit. Das Herz ist allgemein sehr stark vergrößert, sowohl der Ventrikelteil als die Vorhöfe; an der äußeren Form des ersteren ist das Fehlen einer deutlichen Abgrenzung beider Ventrikel, ferner der Ursprung eines großen Gefäßstammes, der dem Verlauf der Aorta entspricht, am vorderen Umfang der Ventrikelbasis auffallend, während die sehr weite Arteria pulmonalis nach hinten und etwas nach rechts von diesem aufsteigt. (Bei der späteren Untersuchung des Herzens fand sich ein umfangreicher Parietalthrombus im linken Vorhof, ein kleinerer an der Herzspitze, s. u.) Die Herzspitze liegt der linken Brustwand in der Axillarlinie ungefähr im 7. Intercostalraum an. Der rechte Rand des Herzens verläuft nur wenig geneigt zur Horizontalen (bei aufrechter Stellung gedacht).

Die Beschreibung des Herzens folgt weiter unten.

Die linke Lunge ist frei von Verwachsungen. In der linken Brusthöhle finden sich ca. 200 ccm trüber, blutig gefärbter Flüssigkeit. Die rechte Lunge ist in großer Ausdehnung mit der Brustwand durch ziemlich lockere Adhäsionen verbunden, etwas fester mit dem Zwerchfell.

Die linke Lunge ist verhältnismäßig breit, der Oberlappen mißt von vorn nach hinten 17 cm, Höhe der ganzen Lunge 20 cm. Der Oberlappen ist weich, durchweg lufthaltig, nicht ödematös. Der Unterlappen ist wenig umfangreich, derber, in den unteren Teilen wenig, nach hinten unten garnicht lufthaltig, dabei sehr blutreich, in den hinteren Teilen stark ödematös. Die Lungenarterien sind überall sehr weit, auffallend dickwandig, über die Schnittfläche hervorragend, an der Innenfläche mit gelblichen Streifen und fleckförmigen Verdickungen versehen. Auch die Lungenvenen sind sehr weit. Die Farbe des Oberlappens ist auf dem Durchschnitt graurötlich, ohne deutliche bräunliche Beimischung.

Die rechte Lunge ist in ähnlicher Weise deformiert. Auch hier ist der größte Teil lufthaltig. Die vorderen Partien sind heller rot. Der Unterlappen besonders blutreich, mit kleinen hämorrhagischen Flecken durchsetzt. Im hinteren unteren Winkel ein größerer, derber, keilförmig gestalteter Herd von dunkelroter Farbe. Der zuführende Ast der Lungenarterie, die hier ebenfalls außerordentlich weit und dickwandig ist, ist mit einem festhaftenden, dunkelroten Pfropf, welcher bis in die Nähe des Hilus reicht, verschlossen.

Die Schilddrüse ist nicht vergrößert, blutreich.

In der Innenfläche der Aorta descendens sind zahlreiche flach prominierende, gelbliche Streifen und Fleckchen vorhanden.

Entsprechend der Einbiegung des Rippenbogens findet sich auf der Vorderfläche der Leber eine ziemlich tiefe Furche. Der Magen ist ziemlich stark gebläht, reicht bis querfingerbreit unterhalb des Nabels. In der Bauchhöhle finden sich ca. 100 ccm braunroter, schmutziger Flüssigkeit. Das Colon transversum und der übrige Dickdarm ist stark ausgedehnt, ähnlich auch der Dünndarm, der im Bereich des Jejunum nicht besonders gerötet ist; die Rötung nimmt allmählich nach unten zu und erreicht im Ileum in der Nähe des unteren Endes ihren höchsten Grad. Der unterste Teil des Ileum ist wieder enger und heller gefärbt. Im Bereich der stärksten Rötung ist die Serosa mit zarten, teilweise abstreifbaren, gelblichen Auflagerungen bedeckt; die Wand fühlt sich stark verdickt und derb an, besonders in der Nähe des Mesenterialansatzes, wo sie stark blutig infiltriert ist. Die Verdickung geht auf das Mesenterium selbst über. An verschiedenen Stellen finden sich im Bereiche der stärksten Rötung in der Darmwand einzelne gelbe hellere Flecken mit intensiv rotem Saum, in deren Nachbarschaft die Auflagerungen teilweise stärker sind und zu Verklebung einiger Darmschlingen geführt haben. Im Jejunum findet sich dünner, graugelblich gefärbter Darminhalt. Die Schleimhaut ist bereits hier gerötet und etwas geschwollen. Etwas weiter abwärts zeigen sich auf der Höhe einiger Falten graugelbliche Stellen, die sehr bald an Ausdehnung zunehmen, dann in einer Strecke von 9 cm auch die Schleimhaut zwischen den Falten einnehmen. Darauf folgen wieder gerötete glatte Stellen, worauf im Bereich des stark verdickten Ileums wieder intensiv gelb gefärbte opake Partien auftreten, die die ganze

Schleimhaut einnehmen, aber an den obenerwähnten gelben Flecken der Serosa durch die ganze Dicke der Darmwand hindurchgehen. Der so veränderte Teil des Ileums nimmt im ganzen mit einer geringen Unterbrechung ca. 1 m ein. Der untere Teil des Ileum ist dann wieder gerötet und geschwollen, aber frei von Nekrosen. Der Dickdarm enthält dünne, teilweise etwas mehr breiige Fäkalmassen von schmutzig-brauner Farbe. Seine Schleimhaut ist größtenteils diffus gerötet, zeigt aber auch an einzelnen Stellen graugelbliche, scharf abgegrenzte Verfärbungen, so an einer kleinen Stelle unterhalb des Coecums, wo auf dem Durchschnitt die graugelbe Farbe bis in die Submucosa hineinreicht und einen zweiten, oberflächlich ulcerierten Streifen in der Gegend einer Tänie im Colon ascendens. Die größeren Venen des Mesenteriums sind mit dickflüssigem Blut gefüllt. An den blutig infiltrierten Teilen des Mesenterialansatzes enthalten die durchschnittenen kleinen Venen ziemlich weiche, schwärzlich-rote Gerinnungsmassen. Die Mesenterialarterien sind zum Teil als derbe Stränge durchzufühlen. (Leider war der Darm mit dem Mesenterium bereits beseitigt, bevor die Arterien aufgeschnitten waren, doch ergibt sich aus dem ganzen Verhalten das Vorhandensein einer embolischen Thrombose der Arterien.)

Der Magen enthält reichlich grünlichbraune Flüssigkeit mit einzelnen Speiseresten. Die Schleimhaut ist größtenteils mit grauem Schleim bedeckt, leicht höckerig, auf der Höhe der kleinen Erhabenheiten mit dunkelroten Flecken versehen, aber ohne deutliche Blutaustritte und Erosionen. Im Fundus ist die Schleimhaut kadaverös verfärbt, mit Gasblasen durchsetzt. Aus der Papilla duodeni tritt dunkelbraun gefärbte Galle.

Die Milz hat eine Länge von $11^1/_2$ cm, eine Breite von 8 cm; sie ist sehr derb, von dunkelvioletter Farbe. Pulpa sehr gleichmäßig fest, bräunlichrot, mit kleinen, ziemlich deutlichen Follikeln.

Leber: Die größte Breite beträgt 21 cm, die Höhe des rechten Lappens 19 cm, des linken 12 cm. Die Kapsel ist an der Oberfläche stellenweise etwas verdickt, graugelblich, besonders in einem Streifen, der dem Rippenbogen entspricht. Im übrigen ist sie von rötlich-graubrauner Farbe, von ziemlich derber Konsistenz. Läppchenzeichnung auf dem Durchschnitt deutlich, von heller, blaßrötlicher, stellenweise etwas gelblicher Färbung, jedoch ohne deutliche Stauungszeichnung, doch ist das Zentrum der Läppchen im allgemeinen dunkler gefärbt. Die Lebervenen sind überall stark erweitert, das Blut ist größtenteils abgeflossen.

Pankreas: Ziemlich stark gerötet, im ganzen ohne Veränderung.

Nieren: Die rechte Niere etwas deformiert, im oberen Teile stumpf. Kapsel leicht abziehbar. An der Oberfläche einige kleine Narben, ein intensiv gelber, zackiger Fleck von Fünfpfennigstückgröße mit sehr dunkelrot hämorrhagischem Saum, auf dem Durchschnitt keilförmig durch die Dicke der Rinde hindurchgreifend; zwei kleine, ähnliche Herde an anderen Stellen. Die linke Niere zeigt an der Vorderfläche 3 kleine, nebeneinanderliegende, leicht vertiefte, dunkelrote Flecken mit rötlich-gelber Mitte, auf dem Durchschnitt keilförmig, rötlichgelb mit sehr stark gefüllten Glomerulis. Das übrige Parenchym der Niere ist derb, die Rinde etwas bräunlich. Glomeruli stark gefüllt. Marksubstanz in der Grenzschicht gerötet. Harnblase wenig gefüllt. Hoden klein.

Anatomische Diagnose: Vitium cordis congenitum; Hypertrophia et dilatatio cordis totius permagna, Transpositio aortae et arteriae pulmonalis.

Degeneratio adiposa myocardii, dilatatio et atherosclerosis arteriae pulmonalis, degeneratio atheromatosa levis aortae angustae. Thrombosis atrii sinistri et ventriculi. Atelektasis partis inferioris pulmonum, hyperaemia lobi inferioris utriusque et infarctus haemorrhagicus embolicus recens lobi inferioris dextri.

Induratio cyanotica lienis, hyperaemia hepatis, ventriculi, renum e stagnatione.

Hyperaemia, infiltratio haemorrhagica et necrosis tunicae mucosae magnae partis intestini ilei et necrosis circumscripta parietis totius ibidem ex thrombosi embolica arteriae mesentericae sup., necrosis circumscripta coli ascendentis. Exsudatio haemorrhagica incipiens peritonei. Infarctus embolici renum.

Cyanosis universalis, hydrops anasarca, Kyphoscoliosis thoracalis.

Beschreibung des Herzens.

Die Oberfläche des Herzens ist glatt, diffus gerötet, außerdem verlaufen an ihr zahlreiche weite, stark gefüllte Gefäße. An der Hinterseite der rechten Hälfte sind unter dem Epicard einige blasse, rötlichgelbe

... hat im ganzen eine konische Form. ... 14 cm, die Länge von der Basis bis ... es Ventrikelteils an der Basis beträgt im gefüllten Zustand 40 cm, der Umfang von der Basis des vorderen Arterienstammes über die Spitze bis zum oberen Rand des Ventrikelteils hinten 31 cm. Eine deutliche Abgrenzung beider Ventrikel durch eine vordere Längsfurche ist nicht sichtbar, doch verläuft ein starkes Gefäß schräg nach rechts abwärts, etwa in der Mitte des rechten Randes endend; auch an der hinteren Fläche ist keine Abgrenzung der Ventrikel erkennbar. Am oberen Umfang entspringt vorn in der Mitte ein großes Gefäß, im gefüllten Zustand von ca. 2 cm Durchmesser, von dem rechts eine sehr starke Koronararterie abgeht. Der große Gefäßstamm setzt sich nach aufwärts in den sehr engen Arcus aortae fort, von dem drei große Aeste in der gewöhnlichen Weise nach oben abgehen. Ein zweiter großer Gefäßstamm von ungefähr $3^1/_2$ cm Durchmesser entspringt nach rechts und hinten von dem ersteren, von welchem ein Ast nach rechts zur rechten, ein zweiter hinter der aufsteigenden Aorta zur linken Lunge abgeht. Von der Teilungsstelle begibt sich zum Aortenbogen ein ca. 1 cm langer solider Strang (Ligamentum Botalli).

Der stark ausgedehnte rechte Vorhof, dessen Herzohr fast ganz nach aufwärts gerichtet ist, mißt von hinten nach vorn 13 cm, von oben nach

... on vorn und ... atürl. Größe ... rtet.) Nach ... sposition der ... der ersteren ... en aus dem ... te Abstand ... trägt genau

... der Vorder- ... n Umfang. ... erzohr. *a. a.* ... *p. d.* A. pul- ... e Mündung ... sin. *v. c. s.* ... dext. *v. a. s.* ... *c. d.* Art. ... Art. sub-

unten ca. 6 cm. Der ebenfalls sehr weite linke Vorhof ist nach hinten gelagert und wird bei der ursprünglichen Lage im Thorax vom Ventrikel fast vollständig verdeckt. Das linke Herzohr ist stark nach aufwärts gekrümmt. Der linke Vorhof nimmt von der linken Lunge zwei sehr weite Lungenvenen auf, die in eine dünnwandige sinusartige Ausbuchtung übergehen. Die Vena cava superior, von etwa 2 cm Durchmesser im gefüllten Zustand, verläuft in gerader Linie nach abwärts. Die Vena anonyma sin. läuft schräg von links oben nach rechts unten; die rechte vereinigt sich mit der letzteren so, daß sie die direkte Fortsetzung der Vena cava superior bildet. Auch die Vena cava inferior, von etwa $4^1/_2$ cm Durchmesser, ist sehr weit nach rechts hinübergeschoben. Der obere Teil ist sinusartig erweitert.

Das Herz wurde nach Abbindung der Gefäße und Füllung mit Formol gehärtet. Nach der Härtung wird es durch einen Schnitt eröffnet, der am rechten Rande des Ventrikelteils, dann über die Spitze nach links aufwärts verläuft. Hierdurch wird eine große dickwandige Ventrikelhöhle eröffnet, welche anscheinend beiden Ventrikeln zusammen entspricht. Die Wanddicke am rechten Rande, ohne Trabekel, beträgt 1,5, am linken Rande ungefähr ebensoviel, mit Einschluß der Trabekel in der Mitte etwa 2 cm. An der Innenfläche sind die Trabekel überall sehr stark entwickelt, gehen aber in der Nähe der Spitze vielfach in sehr feine, netzförmig verbundene Fäden über. Die vordere Wand ist stark konvex gewölbt, die hintere flacher; eine Andeutung der Trennung in 2 Ventrikel ist nur an der Hinterwand in Gestalt eines dicken nach aufwärts verlaufenden pfeilerartigen Muskels von ca. 6 cm Länge, 1,5 cm Dicke erhalten, an dessen oberem Ende einerseits die Tricuspidalis, andererseits der vordere Zipfel der Mitralis sich ansetzt. Man erkennt außerdem in der l i n k e n H ä l f t e der Hinterwand 3 Papillarmuskeln, 2 kleinere und einen größeren, von denen die beiden mehr lateral gelegenen oberhalb zu einer ca. 2,5 cm breiten, 2 cm hohen Muskelplatte zusammenschmelzen, alle drei hängen mit den beiden Zipfeln der Mitralis durch zahlreiche und teilweise unregelmäßig angeordnete Chordae tendineae zusammen. (In der Abbildung ist der am meisten medial gelegene kleinste Papillarmuskel durch den starken Muskelbalken verdeckt, der mittlere ebenfalls zum größten Teil.) Die an dem medial gelegenen kleineren Papillarmuskel sich inserierenden Chordae bilden ein sehr dichtes Netzwerk, das nach oben in den (unregelmäßig gestalteten) Vorderzipfel übergeht. Die Länge desselben beträgt ca. 3,5 cm, die Breite ca. 2,5 cm. Die hinteren Chordae, die von der Vereinigung der beiden lateralen Papillarmuskeln nach aufwärts gehen, verlaufen regelmäßiger nebeneinander, der hintere Zipfel ist nur sehr klein. Zwischen den beiden Zipfeln kommt nach aufwärts im Klappenring das Ostium atrioventriculare zum Vorschein, welches eine quergestellte Oeffnung von länglichrunder Form von 1 cm Durchmesser in der Querrichtung, etwa 1,5 cm in der Richtung von vorn nach hinten bildet; deren zugeschärfte Ränder septumartig hervortreten. In der rechten Hälfte der Höhle befindet sich (im oberen Teil) ein weites Ostium atrioventriculare, welches mit einer dreizipfeligen Klappe versehen ist; deren Chordae in gestreckter Richtung nach abwärts verlaufen und sich hauptsächlich an zwei sehr dicke Papillarmuskeln inserieren, von denen der eine etwas mehr nach vorn nahe dem rechten Umfang des Ventrikels, der andere weiter nach vorn ungefähr in der Mitte der Höhe der vorderen Wand des Ventrikels entspringt. Der erstere hat eine Breite von 2,5 cm, eine Dicke von über 1 cm, der

letztere ist nur wenig schwächer, ein dritter, dünnerer Papillarmuskel mit nur wenigen Chordae für den medialen Zipfel entspringt etwas weiter nach links vorn. (Auf der Abbildung ist nur der erstere, nach aufwärts geschlagene, sichtbar.) An der Klappe selbst kann man einen großen (4 cm breiten) hinteren, einen ebenfalls großen medialen und einen etwas kleineren vorderen Zipfel unterscheiden. Das Ostium der Tricuspidalis ist für 3 Finger durchgängig. Der vordere Mitralzipfel geht nach rechts oben durch ein membranöses Zwischenstück in den medialen Tricuspidalzipfel über; an der Vereinigungsstelle beider inseriert sich der vorhin erwähnte, dicke, pfeilerartige Muskel, der sich von der Wand am oberen Ende nach Art eines Papillarmuskels ablöst. In der Fortsetzung des vorderen Mitralzipfels nach aufwärts findet sich die weite Oeffnung der Pulmonalarterie, die mit 3 großen Semilunarklappen versehen ist, von denen die größte nach hinten, 2 etwas kleinere nach vorn sitzen. Oberhalb des vorderen Zipfels der Mitralis liegt die hintere Klappe der A. pulmonalis, die somit in ähnlicher Beziehung zu diesem Klappenzipfel tritt wie die hintere Aortenklappe im normalen Herzen, doch liegt die Insertion des Klappenzipfels etwa 2,5 cm unterhalb der Semilunarklappe; der dazwischen befindliche, häutige Teil gehört bereits der medialen Wand (Septum) des linken Vorhofes an.

Die Klappen der Art. pulmonalis scheinen vollkommen schlußfähig zu sein; ihre Ränder sind jedoch an den Noduli verdickt und die unteren Ränder der Lunulae mit kleinen, etwas derben Exkreszenzen versehen. Nach links und vorn von dem Ostium der Pulmonalis kommt an der lateralen Wand der Höhle noch eine vierte Oeffnung zum Vorschein, die eine rundlich dreieckige Form besitzt und etwa 1 cm unterhalb der linken Pulmonalklappe liegt. Der nach rechts gelegene Rand ist etwas abgerundet, muskulös, der nach links gelegene hat einen scharfen fibrösen Saum von weißlicher Farbe, der etwas lippenförmig umgeschlagen ist. Der Durchmesser dieser Oeffnung beträgt in beiden Richtungen ca. 1,5 cm, sie führt in einen abgekammerten Hohlraum am oberen vorderen Umfang des Ventrikelteils, dessen Form sich nicht genau übersehen läßt; nach aufwärts gelangt die Sonde durch diesen Hohlraum in die Aorta.

Durch eine Fortsetzung des Schnittes am Außenrande des Ventrikelteils nach aufwärts in den Anfangsteil der Aorta wird die Wand bis an die zuletzt erwähnte Oeffnung durchtrennt und hierdurch der abgekammerte Hohlraum an dem oberen vorderen Umfang des Ventrikelteils unterhalb des Aortenursprungs eröffnet. Der Raum, der gewissermaßen in der stark verdickten vorderen Ventrikelwand seinen Sitz hat, verengt sich nach unten spaltförmig, sein unteres spitzes Ende liegt ungefähr in der Mitte der vorderen Ventrikelwand; er hat eine Länge von etwa 6—7 cm, eine größte Breite von etwa 5,5 cm, eine größte Tiefe von 1,5 cm. Der Hohlraum ist von dem Hauptventrikel durch eine etwa 1,2 cm dicke Muskelschicht getrennt, die seine Hinterwand bildet und in ihrem oberen lateralen Teil einen Ausschnitt, die erwähnte rundlich-dreieckige Oeffnung zeigt. Am oberen Umfang des Hohlraumes, dicht unter dem Ansatz der Aorta ist noch eine kleine, länglich-runde Bucht vorhanden, die bis nahe an die Oberfläche reicht und hier eine kleine Vorwölbung bildet. An der ca. 1,1 cm dicken Vorderwand des abgekammerten Raumes finden sich mehrere starke Trabekel. Das Ostium der Aorta besitzt drei annähernd gleich große, schlußfähige, aber an den Noduli verdickte Klappen, deren eine nach vorn, eine nach rechts und eine nach links gelegen ist. Der Abstand zwischen dem oberen Rand

der Oeffnung und dem unteren Rande der linken Aortenklappe beträgt nur 1,5 cm. Aus dem linken Sinus Valsalvae entspringt eine weite Koronararterie, die sich zwischen dem linken Herzohr und Ventrikel nach links hinten wendet, mehrere Aeste nach abwärts an den linken Rand des Ventrikels abgibt und sich teilweise noch auf der Hinterfläche verästelt. Im rechten Sinus Valsalvae findet sich ein weites und daneben ein enges Ostium. Der Hauptstamm der rechten Koronararterie wendet sich nach kurzem Verlauf nach rechts um das rechte Herzohr, gibt aber vorher mehrere starke Aeste ab, die über die Vorderfläche nach abwärts verlaufen; ein kleineres mehr nach vorn und links verlaufendes Gefäß entspringt aus der kleinen Nebenöffnung; die Fortsetzung des rechten Hauptstammes begibt sich mit mehrfachen Aesten auf die Hinterfläche. An der Spitze der großen Ventrikelhöhle findet sich ein ungefähr kirschgroßer, an der Innenfläche festhaftender bräunlicher Thrombus.

Der rechte Vorhof ist sehr weit und ziemlich dickwandig; einzelne Trabekel sind 3—5 mm dick.

Die Fossa ovalis ist verhältnismäßig klein, kaum 1,3 cm hoch, 1 cm breit, am vorderen Umfang mit einer engen Bucht versehen, die aber gegen den linken Vorhof abgeschlossen ist. Die Valvula Eustachii ist ungefähr 1 cm hoch halbmondförmig; eine Valvula Thebesii ist nicht vorhanden.

Die Wand des linken Vorhofes ist stärker verdickt, seine Muskulatur in der unteren Hälfte durchschnittlich 5 mm dick, der obere, die Lungenvenen aufnehmende Teil beiderseits stark ausgebuchtet und dünnwandig.

Das Herzohr ist durch Thrombusmassen ausgefüllt, die sich auch noch weit in den Vorhof hinein erstreckten, wo sie am Septum, besonders in der Gegend der Klappe des Foramen ovale und in einer kleinen Ausbuchtung oberhalb desselben festhafteten.

Gegen die Ventrikel ist der Vorhof in der Höhe des Klappenringes durch eine Art Septum abgeschlossen, in dessen Mitte sich die obenerwähnte länglichrunde Oeffnung findet, so daß die Innenfläche des Vorhofes nicht in der gewöhnlichen Weise in den Zipfel der V. mitralis übergeht. Der oberhalb des Klappenringes gelegene Teil des Septum atriorum bildet in einer Höhe von 1,5 cm und einer Breite von ca. 2 cm einen Teil der Ventrikelwand unterhalb der Mündung der Art. pulmonalis, daran schließt sich nach abwärts der vordere Mitralzipfel, nach rechts der mediale Zipfel der V. tricuspidalis (s. Taf. X *v. m.*).

Zusammenfassung des Befundes am Herzen.

Das sehr stark vergrößerte Herz enthält einen sehr großen, dickwandigen Ventrikel, der dem Sinusteil beider Ventrikel entspricht und beide Atrioventrikularostien enthält; das Ventrikelseptum fehlt an der normalen Stelle bis auf einen Längsmuskelbalken an der hinteren Wand, der zwischen den beiden Ostien endet. Aus dem oberen hinteren Teil des großen Ventrikels entspringt die sehr weite Arteria pulmonalis, deren Mündung der des normalen Aortenostium entsprechen würde. Am oberen vorderen Umfang des Herzens ist ein kleiner Ventrikel vorhanden, der durch ein abnormes Septum von dem Hauptventrikel abgetrennt ist. Dieser kleine Ventrikel entspricht seiner Lage nach dem Conus arteriosus des rechten Ventrikels; er steht durch einen Defekt im oberen linken Teil des Septums mit der großen Höhle in Verbindung. Aus ihm entspringt die ihrer Lage nach der Art. pulmonalis entsprechende Aorta,

deren Klappen wie die der normalen Pulmonalarterie angeordnet sind, während die der Arteria pulmonalis denen der normalen Aortenmündung gleichen. Es liegt also eine Transposition der beiden großen Gefäßstämme mit Beibehaltung der ursprünglichen Anordnung der Klappen vor, gleichzeitig, nach der Einteilung Rokitanskys, ein Defekt in einem abnormen Ventrikelseptum.

Beide Vorhöfe sind stark erweitert, der rechte hypertrophisch; das Foramen ovale und der Ductus Botalli sind verschlossen; der linke Vorhof ist im Atrioventricularostium in der Höhe des Klappenringes durch ein Septum mit enger Oeffnung vom Ventrikel abgeschlossen. An den Klappen der Aorta und Arteria pulmonalis finden sich chronische endocarditische Verdickungen.

Unter den schweren Bildungsfehlern des Herzens, bei denen das Leben dennoch eine längere Zeit erhalten bleiben kann, ist der hier beschriebene einer der seltensten. Es ist in hohem Grade überraschend, daß der Träger des mißgebildeten Herzens in diesem Falle 21 Jahre alt werden konnte.

Das venöse Blut entleerte sich aus dem rechten Vorhof frei in den großen gemeinsamen Ventrikel, um sich hier mit dem aus den Lungen einströmenden O-reichen Blut zu mischen; der Eintritt des letzteren war aber durch die sehr enge Oeffnung im Klappenring des linken Atrioventrikularostium sehr erschwert, so daß nur ein relativ kleiner Teil aus dem Vorhofe in den Ventrikel gelangen konnte. Der größte Teil des Ventrikelblutes strömte bei der Systole des Ventrikels in die sehr weite A. pulmonalis, war aber in den Lungen infolge der Stenose des linken Ostium atr. v. einer sehr starken Stauung unterworfen, als deren Ausdruck zunächst die starke Erweiterung und Verdickung sämtlicher Arterienäste in der Lunge mit starken sklerotischen Veränderungen sichtbar war. Gleichzeitig gelangte ein kleinerer Teil des Blutes durch den Septumdefekt und den kleinen Aortenventrikel in die Aorta, in der die Blutmenge nur sehr gering war und unter sehr schwachem Druck stand. Dementsprechend zeigte die Pulskurve sehr niedrige Erhebungen und eine sehr geringe Frequenz, die Aorta selbst aber einen sehr viel geringeren Umfang als die Art. pulmonalis. Als Gesamtresultat ergab sich also eine sehr starke Füllung des kleinen Kreislaufs, schwache Füllung der Körperarterien mit O-armem Blute. Die sehr starke Hypertrophie des großen Ventrikels erklärt sich durch die andauernde Bewältigung der großen Blutmenge, die dem Gesamtinhalt zweier dilatierter Ventrikel gleichkam. Der stark erweiterte Ventrikel konnte seinen Inhalt nie vollständig entleeren; infolgedessen mußte es schließlich auch zu mangelhafter Entleerung der großen Venen und zu allgemeiner Stauung im Körperkreislauf kommen. Deutliche Zeichen einer relativen Insuffizienz der V. tricuspidalis scheinen noch nicht vorhanden gewesen zu sein, auch waren die Stauungserscheinungen in den Organen, besonders in der Leber, wie auch die Oedeme der Extremitäten, noch mäßig. Die stets vorhandene Cyanose war durch den mangelhaften O-Gehalt des Gesamtblutes bedingt.

Rokitansky beschreibt in seinem bekannten Werk unter der Rubrik „Defekte in anormalen vordersten Septis“ das Herz eines 11-jährigen Mädchens, welches ziemlich genau mit dem unserigen übereinstimmt: Fall 22, S. 27:

„Defekt in einem anormalen Septum, großer rechter, kleiner linker Ventrikelraum. Transposition der Gefäßstämme nach dem Schema A5 oder B1: Aorta vorn und etwas links aus den kleinen linken — Lungenarterie hinten und etwas nach rechts aus dem großen rechten Ventrikelraum kommend. Mangel des hinteren Septum, Einmündung beider Vorhöfe in den großen rechten Ventrikelraum. Enge Aorta, Foramen ovale offen, Ductus arteriosus geschlossen. Stenose der Lungenarterien, endocarditische Erzeugnisse im Zugang zu derselben."

Das Herz war 82 mm lang, an der Basis 70 mm breit.

Die Abbildung (Taf. IX), die den Einblick in den weit geöffneten großen Ventrikel wiedergibt, zeigt denen unseres Falles sehr ähnliche Verhältnisse: die beiden weiten Atrioventrikularostien rechts und links, dazwischen die Mündung der Arteria pulmonalis, etwas weiter nach vorn und links die Oeffnung, die in den kleinen rudimentären Ventrikel führt. Die Anordnung der Klappenzipfel ist etwas undeutlich.

Was Rokitansky als Stenose der Lungenarterie und als endocarditische Erzeugnisse bezeichnet, bezieht sich auf eine „weiße Trübung und Verdickung des Endocardium" an dem Eingang des etwa 6 mm langen fibrösen Schlauches, aus dem die Lungenarterie hervortritt. Die Trübung und Verdickung des Endocards setzt sich auch nach dem Septumdefekt und durch diesen in den kleinen Ventrikel fort. Außerdem waren die sämtlichen venösen Klappenzipfel, besonders die innen der Tricuspidalis, am freien Rande verdickt und geschrumpft.

Hier mag es sich um später erworbene endocarditische Veränderungen gehandelt haben, wie sie sich ja auch an den Aorten- und Pulmonalklappen unseres Falles fanden, als häufiger Folgezustand von Bildungsanomalien. Die weißliche Verdickung des Endocards am Eingang der Pulmonalarterie und dem Septumdefekte dürfte aber, ebenso wie der eigentümliche weißliche Saum an dem Rande des Defektes unseres Falles andere Bedeutung haben und mit der Bildungsanomalie direkt in Verbindung stehen.

Ein wesentlicher Differenzpunkt liegt in der Bezeichnung des großen Ventrikels als des rechten, des kleineren als linken; es sei jedoch bereits hier darauf hingewiesen, daß der Verf. bei der Besprechung auf S. 130 sagt: „Was die Stellung der Gefäßstämme betrifft, so kommt sie in dem Falle 4 ebensowohl mit dem Schema A5 als dem B1 überein[1]) (d. h. A. pulmonalis hinten, Aorta vorn, S. 83, 85), man muß aber ... glauben, daß das Schema B1 zugrunde liege und somit eine Transposition der Aorta in den rechten, der Lungenarterie in den linken Ventrikel stattgehabt hätte."

Ein zweiter Fall (No. 23, S. 29) ist besonders dadurch bemerkenswert, daß das Herz von einem 30-jährigen Manne stammte, der seit seiner Kindheit an Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Cyanose litt.

„Defekt in einem anormalen Septum, großer linker, kleiner rechter Ventrikelraum; Transposition der arteriellen Gefäßstämme nach dem Schema A7 oder B3. Aorta vorn und etwas rechts aus dem kleinen rechten, Lungenarterie hinten und etwas links, aus dem großen linken Ventrikelraum kommend. Mangel des hinteren Septums. Einmündung beider Arterien in den großen linken Ventrikelraum und zwar: Hohlvenensack hinten, Lungenvenensack vorn in überkreuzender (korrigierender) Richtung nach dem Defekte hin. — Enge Aorta, sehr weite Lungenarterie. Foramen ovale und arterieller Gang geschlossen."

1) Carl v. Rokitansky, Die Defekte der Scheidewände des Herzens, Wien 1875.

Die Lageverhältnisse waren zwar in diesem Falle etwas abweichend, aber doch im wesentlichen übereinstimmend, soweit sich ohne Abbildung erkennen läßt. Die Anordnung der Seminularklappen der beiden großen Arterien war in beiden Fällen die gleiche wie in dem unseren.

Die von Rokitansky (S. 131) zum Vergleich herangezogene Beobachtung 1 von Kussmaul[1]) stimmt nur in der Lage der (erweiterten) Aorta vor der Lungenarterie und den gemeinsamen — aber durch ein rudimentäres halbmondförmiges Septum teilweise getrennten — Ventrikel mit jenen überein. Der Conus arteriosus dexter wird zwar als rudimentär bezeichnet; er stand aber mit dem gemeinsamen Ventrikel in Verbindung; es war ferner nur ein Atrioventrikularostium mit einer vielzipfeligen Klappe vorhanden.

Dagegen ist ein ebenfalls von Rokitansky zitierter Fall von Peacock[2]) (Fall 17, S. 148) — Herz eines 8-monatlichen Knaben — dem beschriebenen sehr ähnlich.

Transposition der Aorta und der Pulmonalarterie; Foramen ovale geschlossen. Beide Vorhöfe münden in den sehr großen linken Ventrikel, der rechte an der rechten, der linke an der linken Seite der Höhle, aus deren hinterem oberen Teile die Arteria pulmonalis hervorgeht. Der rechte Ventrikel, eine kleine rudimentäre Höhle, aus der die Aorta entspringt, steht mit dem linken durch eine halbmondförmige Oeffnung in der Vorderwand des letzteren in Verbindung. Nach der — etwas unvollkommenen — Abbildung ist diese Lage der Oeffnungen ähnlich der in unserem Falle, doch ist die Pulmonalis sehr weit und etwas mehr nach links unten verschoben.

Ferner findet sich eine sehr ähnliche Beobachtung bei Théremin[3]) (43. Obs., Taf. IX, F. 76—79, S. 76).

Herz eines anscheinend 2-monatigen Kindes.

Die transponierte Aorta entspringt vor der Arteria pulmonalis in der Mitte der Herzbasis, die stärkere Arteria pulmonalis noch hinter und links von der Aorta. Beide Ventrikel sind (angeblich) nicht durch eine Scheidewand getrennt, sondern bilden einen großen Ventrikel.

Der Conus des rechten Ventrikels, aus dem die Aorta hervorgeht, ist sehr eng und sitzt blindsackartig in dem oberen vorderen Teil der Ventrikelwand. In den großen Ventrikel öffnet sich rechts das Tricuspidalostium mit einem großen medialen, einem vorderen und einem hinteren Klappenzipfel, links das Mitralostium mit einem großen vorderen (medialen) Zipfel. In der Mitte zwischen beiden Ostien springt ein starker Muskelwulst an der Hinterwand hervor, „der als Rest des Ventrikelseptum angesehen werden kann“. In der Mitte der Basis des Ventrikels findet sich ferner die Oeffnung der transponierten Arteria pulmonalis mit zwei vorderen und einer hinteren Klappe. Vor ihr liegt eine zweite kleinere Oeffnung (als Oeffnung der transponierten Aorta bezeichnet). Die Aorta hat eine vordere und zwei hintere Klappen, oberhalb deren die beiden Koronararterien entspringen. Ductus Botalli und Foramen ovale sind vollständig geschlossen.

---

1) Kussmaul, Ueber angeborene Enge und Verschluß der Lungenarterienbahn. Zeitschr. f. rat. Medizin (Henle-Pfeuffer), 3. Reihe, Bd. 26, 1866, S. 99.

2) Th. B. Peacock, On malformations of the human heart. Sec. ed. London, 1866, und Transactions of the pathological Soc. of London, Vol. 6, 1854/55, S. 177.

3) E. Théremin, Études sur les affections congénitales du cœur. Texte et Atlas. Paris 1895.

Die Abbildung, besonders des eröffneten Ventrikels (Fall 79) zeigt wiederum — soweit sich erkennen läßt — sehr ähnliche Verhältnisse der 4 Ostien des großen Ventrikels wie in unserem Falle. Die Beschreibung (Text S. 76) ist insofern etwas unklar, als von einer Scheidewand zwischen dem rudimentären Conus des rechten Ventrikels und einem Defekt in demselben nicht die Rede ist („der Eingang ist sehr eng"). Die Oeffnung in der Vorderwand, die ihrer Lage nach fast genau dem Septumdefekt in unserem Falle entspricht, wird zwar als Oeffnung der transponierten Aorta bezeichnet, führt aber zweifellos in den rudimentären Conus, aus dem die Aorta entspringt.

Die Lage der Semilunarklappe ist auch hier die gleiche.

Die erwähnten Fälle von Rokitansky, Peacock, Théremin und der unserige sind untereinander in ihren wesentlichen Charakteren so übereinstimmend, daß man sie wohl als Repräsentanten einer typischen Mißbildung bezeichnen kann.

Die genetische Erklärung der Mißbildung ist nicht ohne Schwierigkeit, da sie sich nicht auf einen einfachen Hemmungszustand zurückführen läßt. Jedenfalls muß man auf ein sehr frühes Stadium der Entwickelung des Herzens zurückgehen, da die beiden Atrioventrikularostien in eine gemeinsame Höhle übergehen und ihre Trennung nur durch das Septum der Vorhöfe bedingt ist. Ein normales Septum ventriculorum hat sich nicht gebildet; an Stelle dessen grenzt eine Scheidewand im oberen Teile des Conus arteriosus eine kleine Höhle ab; dies abnorme Septum liegt im wesentlichen frontal, schräg von unten nach oben aufsteigend und auf diese Weise die Trennung der beiden großen Arterienstämme bedingend.

In dem Stadium der Herzentwicklung, welches Born vom Kaninchenembryo von 1,7 mm Kopflänge darstellt (Tafel XXII D), liegt die einfache Atrioventrikularöffnung im oberen Teile der linken Hälfte der Ventrikelschlinge; am Foramen interventriculare ist noch keine Scheidewand angedeutet. Während diese sich dann von vorn und unten nach aufwärts bildet, schiebt sich das Foramen atrioventriculare allmählich nach rechts hinüber, so daß seine Mitte über dem Septum zu liegen kommt; gleichzeitig wird die Teilung des Ostium durch das Septum intermedium herbeigeführt. Bei vollständigem Ausbleiben der Scheidewand würden beide Arterienstämme aus dem gemeinsamen Ventrikel hervorgehen. In unserem Falle ist zwar die Teilung des Sinusteils des Ventrikels durch ein Septum nicht eingetreten; es ist also dieser Teil des Ventrikels in dem oben erwähnten Zustande stehen geblieben, wohl aber hat sich eine Scheidewand im Conusteil gebildet und es wird sich also zunächst darum handeln, ob diese Scheidewand einem Teil des normalen Septums entspricht, oder ob sie ein ganz abnormes Gebilde darstellt.

Man kann sich von den Beziehungen des abnormen zum normalen Septum ein sehr deutliches Bild machen, wenn man bei einem normalen Herzen das Septum an seinem hinteren Rande von der Ventrikelwand bis zu den Atrioventrikularostien ablöst oder noch besser den hinteren Teil in Verbindung mit der Wand läßt. Dieser Teil entspricht dem in der Beschreibung erwähnten Längswulst an der hinteren Wand des großen Ventrikels; fixiert man sodann den freien Rand des abgelösten Septum (dessen vorderen Teil), indem man dasselbe etwas nach rechts umlegt, an der Vorderwand des Conus arteriosus, so erhält man einen kleinen abgekammerten Raum, der dem oberen Teil des Conus entspricht. Bringt man sodann eine Oeffnung in dem Septum etwas unterhalb der linken

Aortenklappe an, so erhält man fast genau die Lage des Septumdefektes, der im rechten Ventrikel unterhalb der linken Pulmonalklappe zum Vorschein kommt. Dabei ist nur zu berücksichtigen, daß an dem mißgebildeten Herzen die beiden großen Gefäßstämme transponiert sind, ihre Klappen aber die gleiche Lage haben wie normal. Das auf diese Weise neu hergestellte Septum entspricht in seiner Lage noch fast genau (abgesehen von seiner Fixierung an der Vorderwand des Conus) dem oberen Teil des normalen Septum, welches sich zwischen die beiden großen Gefäßstämme schiebt und sich mit dem Septum des Truncus arteriosus vereinigt. Das abnorme Septum stellt also tatsächlich den oberen vorderen Teil des normalen Septums dar, welches ja aus einer sagittalen Richtung in eine fast frontale übergeht, nur mit dem Unterschiede, daß der Ursprung dieses Septums mehr nach aufwärts an der Vorderwand des Conus verschoben ist. Es erreicht ferner die gegenüberliegende Wand (nach links) nicht vollständig, so daß hier eine Kommunikation zwischen beiden Ventrikeln bleibt. Auffallend ist, daß die Wände dieser Oeffnung nicht einfach muskulös sind, sondern den erwähnten weißlichen Saum besitzen, der nach dem großen Ventrikel umgeschlagen ist, als wenn hier ursprünglich ein membranöser Verschluß bestanden hätte.

Welche primäre Bildungsstörung hier zugrunde gelegen hat, vermag ich nicht zu entscheiden. Man kann sich vielleicht vorstellen, daß die abnorme Lage des vorderen Septums im oberen Teil des Conus durch ein frühzeitiges Zurückbleiben dieses Teils in der Entwicklung begründet ist, während der Sinusteil des Ventrikels stärker zugenommen hat. Immerhin ist die getrennte Bildung des vorderen Septums von dem hinteren, welches augenscheinlich an der normalen Stelle angelegt war, aus den Tatsachen der normalen Herzentwicklung schwer verständlich. Dazu kommt das Zusammentreffen der Transposition der großen Gefäßstämme mit der Bildung des abnormen Septums in diesem wie in früheren Fällen [Rokitansky, s. auch Rauchfuss[1]), der im wesentlichen die Angaben des ersteren wiedergibt], das auf einen Zusammenhang der abnormen Trennung des Truncus arteriosus mit der abnormen Bildung des Septum ventriculorum hinweist. Daß die erstere aber nicht notwendig mit der letzteren verbunden ist, beweisen die Fälle von rudimentärer Bildung des rechten Ventrikels mit Fehlen des Tricuspidalostiums ohne Transposition, wovon ich erst vor kurzem ein Beispiel bei einem Neugeborenen beobachtet habe. Aehnliche Fälle sind von Thérémin (l. c.) beschrieben.

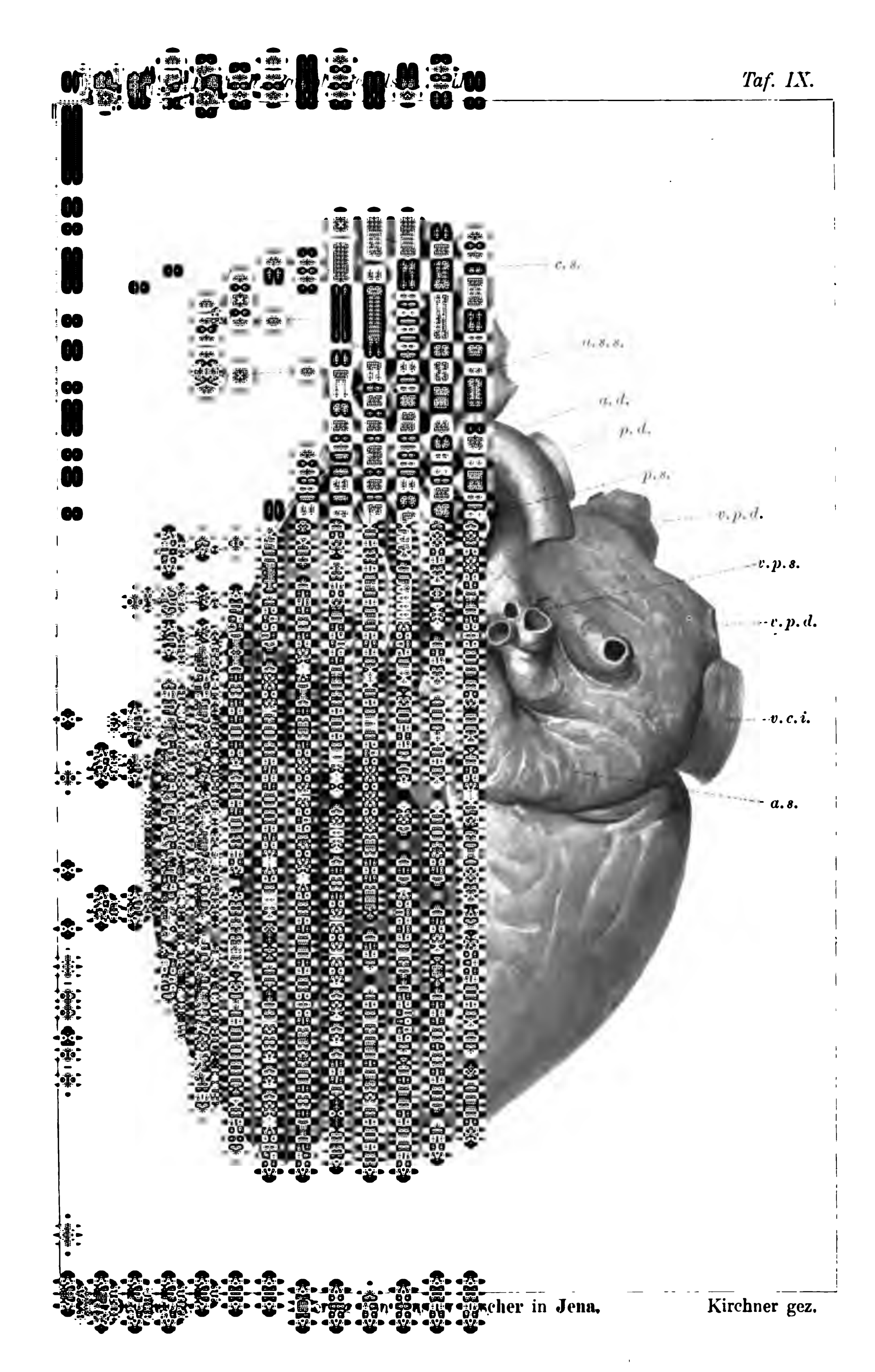
Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX und X.

Taf. IX. Das Herz, nach der Härtung in gefülltem Zustand. Der Ventrikelteil mit der Aorta durch einen Schnitt am linken Rande eröffnet und etwas auseinandergelegt. $^3/_5$ natürl. Größe.

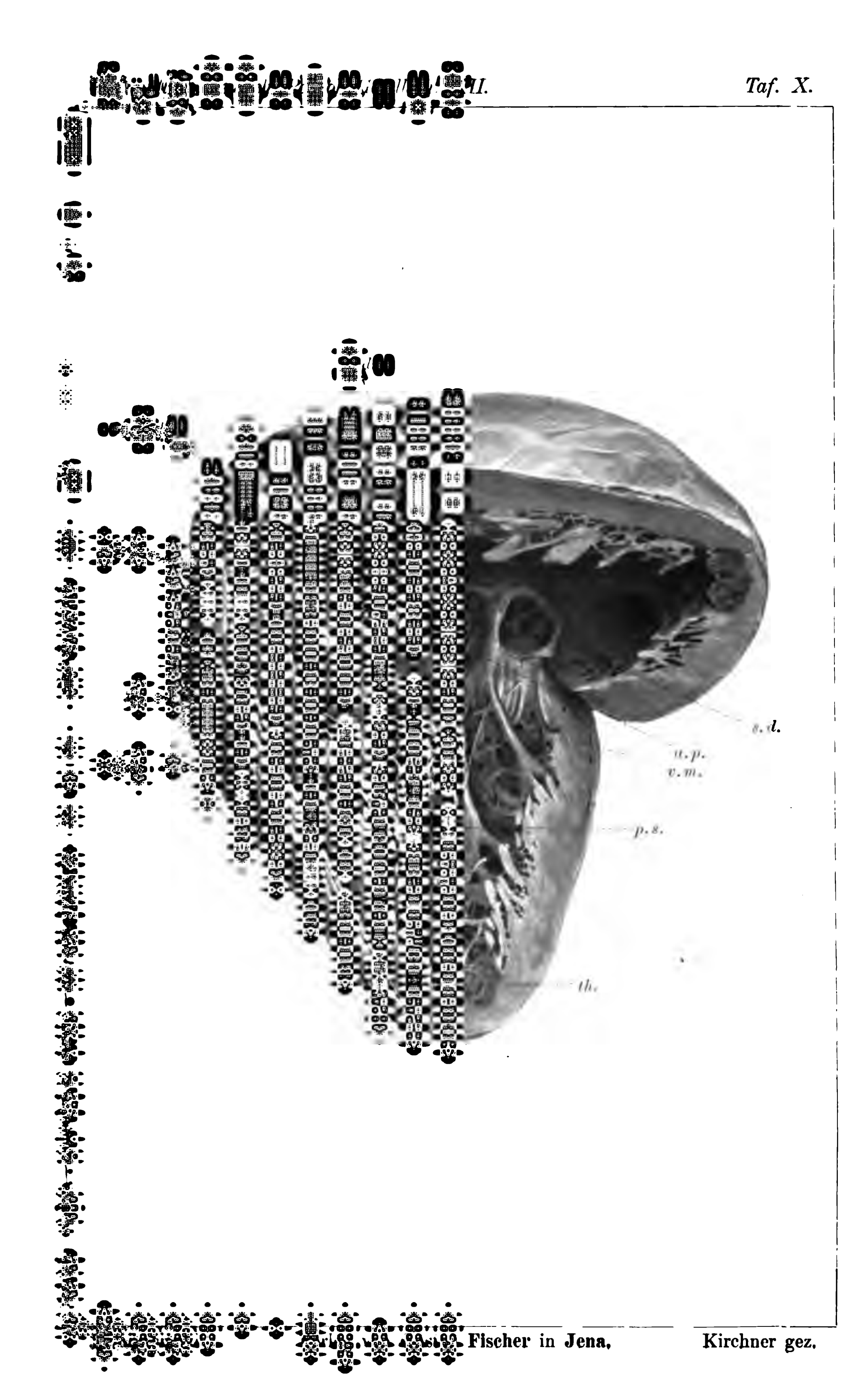
v. c. Höhle des großen Ventrikels. *s. v.* Das Septum, wodurch ein kleiner Ventrikelteil am oberen vorderen Umfang abgegrenzt ist. *s. d.* Der Rand des Septumdefektes, durch den Schnitt durchtrennt und auseinandergezogen. *x.* Kleine divertikelartige Ausbuchtung unter dem Ursprung der Aorta. *a. o.* Aorta ascendens. *s. v. d.* Sinus Valsalvae dext. mit der Mündung der rechten Art. coronaria und einem kleinen Nebenostium. *n. a.* Der verdickte Klappenrand (Nodulus) der vorderen Klappe. *a. d.* Aorta descendens. *a. s. s.* Art. subclavia sin. *c. d.* Art. carotis dext. *c. s.* Art. carotis sin. *v. a. s.* Vena anonyma sin. (Die Art. subclavia dext. ist verdeckt.) *p. d.* Art. pulmonalis dext. *p. s.* Art. pulmonalis sin. *v. p. d.* Vena pulmonalis dext. *v. p. s.* Vena pulmonalis sin. *a.* und *s.* Auricula sinistra. *v. c. i.* Vena cava infer. *t.* Trachea.

---

1) Die angeborenen Entwicklungsfehler des Herzens. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten, Bd. 4, 1, 1878, S. 38.



...cher in Jena. Kirchner gez.



Fischer in Jena. Kirchner gez.

Taf. X. Das Herz, dessen Ventrikelteil durch einen über der rechten und linken Rand durch die Spitze verlaufenden Schnitt eröffnet ist bis zum linken Rande des Defektes im Septum (*s. d.*).

Die vordere, etwas stärker konvexe Hälfte ist nach aufwärts gelegt, so daß die hintere Fläche des großen Ventrikels sichtbar ist. Infolge der starken Verkürzung erscheint diese Hälfte sehr viel schmäler.

a. p. Mündung der Art. pulmonalis mit einer hinteren und zwei vorderen Klappen. *o. a. d.* Ostium atrioventriculare dext. *tr. p.* Der hintere Zipfel der Valv. tricuspidalis, nach aufwärts gelegt. *p. d.* Hinterer Papillarmuskel der V. tricuspidalis. *m.* Starker Papillarmuskel an der hinteren Wand, mit der er größtenteils verschmolzen ist, sehr stark verkürzt. *ch. s.* Die netzförmig verflochtene Chordae der Valv. mitralis. *v. m.* Oberer Ansatz des vorderen Zipfels der Valv. mitralis; der zwischen diesem und dem unteren Rand der hinteren Klappe der A. pulmonalis gelegene membranöse Teil gehört bereits dem Vorhofseptum an und geht nach rechts in den medialen Zipfel der V. tricuspidalis über. *p. s.* Der hintere Papillarmuskel der V. mitralis. (Der vordere kleinere ist verdeckt.) *s. d.* Die rundliche Oeffnung (Defekt im abnormen Septum), dessen weißlicher, fibröser linker Rand sich etwas lippenförmig an die linke Ventrikelwand anlegt. Die Oeffnung ist von der A. pulmonalis durch einen Muskelbalken. *th.* Thrombus an der Herzspitze.

Diskussion:

Herr Saltykow: Ich habe einen analogen Fall seziert; allerdings handelte es sich um ein 3 Wochen altes Kind. Der rudimentäre Ventrikel war spaltförmig, sehr klein, die Ausmündungsstelle der Aorta kaum für eine Borste durchgängig. Die Aorta ascendens war enger als die Carotiden. Die sehr weite Art. pulmonalis ging unmittelbar in die weite Aorta descendens über. In einem zweiten, sonst identischen Fall meiner Sammlung ($3^1/_2$ Tage altes Kind) ist das Aortenostium vollständig geschlossen. (Werden von Dr. Wenner beschrieben.)

XXX.

Herr Jores-Köln:

Ueber die Beziehungen der Herzhypertrophie zu dem Gewebsuntergang in den Schrumpfnieren.

Die neuerdings hervorgetretenen Theorien zur Erklärung der Ursachen der Herzhypertrophie beim Morbus Brightii stützen sich zum Teil auf die Annahme konstanter Beziehung der Herzhypertrophie zum Untergang der Glomeruli oder des Nierenparenchyms überhaupt.

So hat Loeb die Anschauung vertreten, daß das wechselnde Verhalten, welches einzelne Nephritisformen in bezug auf Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie zeigen, durch die mehr oder weniger starke Beteiligung der Glomeruli an dem Erkrankungsprozeß bedingt sei. Pässler und Heinecke haben auf experimentellem Wege die Frage zu entscheiden versucht, inwieweit der bloße Ausfall eines mehr oder minder großen Teiles der Nierensubstanz imstande sei, Herzhypertrophie zu erzeugen. Sie haben zu dem Zweck bei Hunden durch mehrfache Resektionen die Nierensubstanz allmählich verkleinert. Die Tiere bekamen eine Steigerung des arteriellen Blutdrucks, und bei den zur Sektion gelangten Tieren wurde meist der linke Ventrikel hypertrophisch gefunden. Pässler und Heinecke ziehen aus ihren Versuchen den Schluß, daß der bloße Aus-

fall eines großen Teiles der gesamten Nierensubstanz zur Hypertrophie des linken Ventrikels führen kann.

Die aufgeführten Untersuchungen schienen mir einen Weg zu bieten, durch anatomische Untersuchungen die Frage zu klären, daß bei manchen Schrumpfnieren die Herzhypertrophie sehr gering ausgebildet sein kann. Die Tatsache ist an sich nicht unbekannt, aber in der Literatur doch nur mehr beiläufig erwähnt und nicht in dem Maße zur Erklärung der Beziehungen von Herzhypertrophie zur Nierenläsion herangezogen, wie sie es verdiente. Häufiger ist in der älteren Literatur auf ein gänzliches Fehlen der Herzhypertrophie hingewiesen, was bis zu einer Häufigkeit von 50 Proz. vorkommen soll. Wahrscheinlich sind hierunter Fälle von geringer Herzhypertrophie, deren Vorhandensein mit bloßem Auge manchmal schwer festzustellen ist, mit untergelaufen. In neuerer Zeit ist aber hiervon kaum mehr die Rede und gerade bei den Erwägungen über die Ursachen der Herzhypertrophie ist von den das Thema behandelnden Klinikern häufig der Satz zugrunde gelegt worden, daß Schrumpfnieren ohne wesentliche Ausnahme von der stärksten Herzhypertrophie begleitet seien. Das ist aber, wie gesagt, nur für einen Teil der Fälle zutreffend. Es schien mir zunächst wünschenswert, zu prüfen, ob die geringe Ausbildung der Herzhypertrophie bei einigen Schrumpfnierenfällen nicht nur eine scheinbare sei. Wir wissen, daß die Muskelmasse des Herzens in konstanten Beziehungen steht zum Körpergewicht, so daß bei abgemagerten Individuen auch das Herz kleiner erscheinen muß. Es wäre also möglich, daß sich die durch Schätzung als geringfügig festgestellte Herzhypertrophie, sobald man ihr Verhalten zum Gesamtkörpergewicht in Betracht zieht, als erheblich herausstellen würde. Ich habe daher in einigen Fällen die Wägung nach Müller ausgeführt. Dabei hat sich aber die Auffassung, daß in den genannten Fällen die Herzhypertrophie gering war[1]), durchaus bestätigt.

Die starken Differenzen in der Ausbildung der Herzhypertrophie wären nun nichts Auffälliges, wenn sie sich in genügender Weise erklären ließen. Die Ursache ist z. B. darin gesucht worden, daß die Herzhypertrophie infolge allgemeiner Kachexie der Individuen nicht zur Ausbildung gelange. Pässler und Heinecke haben diese Vorstellung wieder neu zu begründen versucht. Die genannten Autoren fanden bei ihren schon oben erwähnten Tierversuchen, daß, wenn der Nierenstumpf zu stark verkleinert wurde, die Tiere kachektisch werden und dann nicht nur die Herzhypertrophie, sondern auch die Blutdruckerhöhung ausbleibt. Es kommt also, so führen Pässler und Heinecke aus, bei den kachektischen Tieren der Mechanismus, welcher bei Nephritis zur Herzhypertrophie führt, nämlich die arterielle Blutdrucksteigerung, gar nicht zustande.

Ich lasse dahingestellt, ob diese Auffassung schon genügend begründet ist, um auf die menschlichen Verhältnisse übertragen werden zu können. Ganz entschieden würde ich aber bestreiten, daß die Kachexie zur Erklärung des wechselnden Verhaltens der Herzhypertrophie bei den Schrumpfnieren dienen könnte. Denn es ist die geringe Entwicklung

1) Daß sie in einigen Fällen auch als fehlend bezeichnet werden muß, ist wohl unzweifelhaft, doch will ich diese Tatsache, weil ich nicht genügend viele Wägungen aus äußeren Gründen anstellen konnte und daher über die Häufigkeit des gänzlichen Fehlens der Herzhypertrophie bei Schrumpfnieren kein Urteil gewinnen konnte, außer Rechnung stellen.

der Herzhypertrophie bei manchen Schrumpfnieren keineswegs als ein mehr zufälliges Ereignis anzusehen, welches hier und da aus akzidentellen Umständen erklärt werden könnte. Sondern es ist das Vorkommen der stärkeren oder geringeren Herzhypertrophie an gewisse Formen oder Unterarten der Schrumpfniere geknüpft. Die eine, welche mit starker Herzhypertrophie einhergeht, ist die häufigere Form der genuinen Schrumpfniere. Anatomisch ist sie durch ziemlich gleichmäßige Granulierung, von fast immer braunroter Färbung charakterisiert. Hierzu kommt das Fehlen oder wenigstens starkes Zurücktreten degenerativer Veränderungen im Parenchym. Ich will sie in Kürze als rote Granularniere bezeichnen.

Die andere Art der Schrumpfniere, bei welcher die Herzhypertrophie gering ist, läßt sich anatomisch nicht so einheitlich abgrenzen. Sie zeigt bei mehr blaß graugelblicher Färbung entweder eine gleichmäßige Granulierung oder eine mehr unregelmäßige und gröbere Höckerung. Histologisch bietet sie viele Eigentümlichkeiten, die man als charakteristisch für die sekundäre Schrumpfniere hingestellt hat. Unzweifelhaft gehört in diese Kategorie das, was man bisher als sekundäre Schrumpfniere mit Sicherheit oder Wahrscheinlichkeit bezeichnet hat. Ich will die Gruppe daher im folgenden schlechtweg als sekundäre Schrumpfniere bezeichnen.

Es liegt nun am nächsten, daran zu denken, daß analog den von Pässler und Heinecke gefundenen Versuchsergebnissen der stärkeren Herzhypertrophie, auch der stärkere Untergang von Nierenparenchym der erheblicheren Schrumpfung zugrunde liegen müsse. Nun ist aber die rote Granularniere, welche von der starken Herzhypertrophie begleitet wird, vielfach gar nicht so erheblich verkleinert, wie dies lehrbuchmäßig gewöhnlich dargestellt wird. Es kommt sogar vor, daß die Verkleinerung sehr gering ist, dabei aber trotzdem hochgradige Herzhypertrophie besteht. Demgegenüber zeigen aber gerade die Formen mit geringer Herzhypertrophie meist eine sehr erhebliche Schrumpfung der Niere. In der beistehenden Tabelle kommt dieses deutlich zum Ausdruck. Ich habe hier 2 Fälle von sekundärer Schrumpfniere (1 und 2) und 2 Fälle von roter Granularniere nebeneinander gestellt.

No.	Geschlecht, Alter	Größe der Nieren	Herzgewicht (Mittelzahl nach Müller) absol.	proport.	$\frac{R}{L}$ Ventrikel (Mittelzahl nach Müller)
1	weibl. 26 J.	l. 7 : 3½ : 3 cm r. z. Injekt.	273,2 (231,7)	0,00597 (0,00477)	0,531 (0,499)
2	männl. 41 J.	l. 8 : 5½ : 3 cm r. 9 : 4 : 4 „	290,9 (243,2)	0,00588 (0,00512)	0,447 (0,506)
3	weibl. 56 J.	l. 11 : 4½ : 4 cm r. z. Injekt.	454,45 (270,7)	0,00757 (0,00469)	0,437 (0,529)
4	weibl. 70 J.	l. 9 : 4½ : 2 cm r. z. Injekt.	353,9 (231,7)	0,00745 (0,00477)	0,378 (0,545)

In den ersten beiden Fällen übersteigt das Herzgewicht die von Müller ermittelten normalen Werte nur um ein geringes, während sie in den beiden letzteren Fällen dieselben erheblich übersteigen. Gleichzeitig zeigt der Index, welcher über das Verhältnis der rechten zur

linken Kammer Auskunft gibt, in dem ersten Falle überhaupt kein Ueberwiegen der linken Kammer über die rechte, im zweiten ein geringes, während in den beiden letzten die besondere Stärke der linken Kammer deutlich hervortritt. Dabei sind die Nieren in den ersten beiden Fällen gerade so stark und noch stärker geschrumpft als in den letzten. Es fragt sich aber, ob in der makroskopisch feststellbaren Verkleinerung des Organes der Schwund des Parenchyms wirklich zum Ausdruck kommt. In allen den untersuchten Nieren fanden sich, wie nicht anders zu erwarten war, neben atrophischen auch erhaltene bezw. kompensatorisch vergrößerte Partien. Die Abschätzung der Größe des Gewebsunterganges kann unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse nur annähernd geschehen. Ich habe mich zunächst vergewissert, ob in den Nieren, welche von geringer Herzhypertrophie begleitet waren, die Ausdehnung der atrophischen Partien etwa nicht der makroskopischen Verkleinerung entsprechend wäre. Das war aber durchaus der Fall, und ebenso war in den makroskopisch nur mäßig verkleinerten Nieren mit hochgradiger Herzhypertrophie etwa mikroskopisch kein stärkerer Gewebsuntergang vorhanden, als nach dem makroskopischen Aussehen hätte erwartet werden können.

Somit läßt sich wohl sicher sagen, daß die auffällige Differenz in der Stärke der Herzhypertrophie bei Schrumpfnieren nicht mit Differenzen im Gewebsuntergang zusammenfällt.

Vielleicht existieren aber solche Beziehungen nur zu dem Untergang bestimmter Teile etwa der Glomeruli, entsprechend der Loebschen Theorie? Eine Prüfung in dieser Hinsicht ist nicht einfach; es ist schwer zu sagen, ob in einer Niere mehr als in einer anderen Glomeruli zugrunde gegangen sind, und was noch wichtiger, aber auch noch schwieriger ist, inwieweit bei nicht völliger Verödung ihre Funktion als beeinträchtigt anzusehen ist. Ich habe die Beantwortung dieser Fragen nach allen Richtungen versucht, insbesondere auch dadurch, daß ich durch Injektion einer Niere die Durchgängigkeit auch der bereits erkrankten Glomeruli festzustellen versuchte. Dabei schien sich von vornherein die Glomerulitheorie kaum zu bestätigen. In den Fällen von sekundärer Schrumpfniere zeigten sich nämlich die Glomeruli fast alle beteiligt. Sie boten das Bild einer totalen oder teilweisen Verödung und zwar in der Form, wie sie von Löhlein als charakteristisch für die sekundäre Schrumpfniere hingestellt wird. Allerdings lehrten die Injektionspräparate, daß fast alle Glomeruli, auch die schon anscheinend fast ganz verödeten noch zum Teil, wenn auch oft nicht in geringem Maße, durchgängig waren.

Somit war für viele der schon hochgradig veränderten Glomeruli noch eine geringe Funktionsfähigkeit anzunehmen. Es könnte also den Anschein haben, als wenn diese noch in geringem Maße, aber an den meisten Glomerulis vorhandene Funktionsfähigkeit, eine stärkere Ausbildung der Herzhypertrophie unnötig gemacht hätte. Aber dann hätte in den Fällen mit hochgradiger Herzhypertrophie noch weniger funktionsfähige Glomerulisubstanz feststellbar sein müssen. Aber schon der Fall 3 der Tabelle schuf darin Klarheit. Denn entsprechend der geringen Verkleinerung der Niere war auch mikroskopisch die Bindegewebswucherung gering und die Glomeruli nur zum kleinsten Teil untergegangen, die übrigen wohlerhalten mit dünnwandigen, blutgefüllten Schlingen.

Man unterschätzt gewöhnlich die Menge der funktionsfähigen Substanz, die zwischen den narbigen Partien in den genuinen Schrumpf-

nieren regelmäßig vorhanden ist. Andererseits sind die meisten Formen von chronisch-parenchymatösen Nephritiden, wie sich auch aus den Untersuchungen Löhleins ergibt, von einer hochgradigen Affektion der Glomeruli begleitet. In 2 Fällen von sogenannter chronisch-parenchymatöser Nephritis notierte ich, daß außer einer großen Zahl total verödeter Glomeruli wohl keiner anzutreffen war, der nicht teilweise hyaline Partien aufwies und ich muß sagen, daß, wenn ich die Funktionsbeeinträchtigung des glomerulösen Apparates solcher Nieren einschätzen soll, er einer mäßig vorgeschrittenen roten Granularniere mindestens gleichkommt, wenn nicht übertrifft. Nun war in den erwähnten Fällen chronisch-parenchymatöser Nephritis ausgesprochene Herzhypertrophie vorhanden, die, wenn auch in diesen aus äußeren Gründen nicht zahlenmäßig festgestellt wurde, doch geringer war als in den Fällen von genuiner Granularniere. Dies entspricht ja auch einer allgemein anerkannten Er fahrung. Insbesondere möchte ich aber noch auf die Amyloidschrumpfnieren hinweisen, bei welchen die Glomeruli auch verödet sind, trotzdem aber die Herzhypertrophie regelmäßig gering ist oder fehlt. Ich untersuchte einen Fall von Amyloidniere mit äußerlich noch wenig nachweisbaren interstitiellen Prozessen, welcher klinisch unter dem Bilde der chronischen Nephritis mit Oedemen verlaufen war. In diesem Falle gab es keinen einzigen Glomerulus, der nicht hochgradigste Veränderung zeigte. Die Mehrzahl war total, die übrigen größtenteils verödet, so daß die letzteren, wie Injektion der einen Niere lehrte, nur noch wenige durchgängige Schlingen hatten. Dabei war die Verbreitung des Krankheitsprozesses über das Organ ziemlich gleichmäßig. Die übrigbleibende sekretionsfähige Glomerulussubstanz war also im ganzen außerordentlich gering. Bei dieser Sachlage ergab die Wägung nach Müller das Fehlen einer Herzhypertrophie.

Fragen wir uns nun gegenüber diesen Feststellungen, auf welcher Grundlage beruht die Theorie, daß das Auftreten der Herzhypertrophie und ihre mehr oder weniger starke Ausbildung von der Beteiligung der Glomeruli am Krankheitsprozeß abhängig sei. Loeb bringt nur einen ganz kurzen Hinweis darauf, daß bei den akuten Nephritiden die skarlatinöse Erkrankung, die in der Regel eine Glomerulonephritis sei, auch von Herzhypertrophie begleitet werde, daß ferner die Nephritiden mit Hydrops hauptsächlich Veränderungen der Kanälchen darböten und dementsprechend mit geringer Herzhypertrophie verknüpft seien, während die Schrumpfnieren, die den Untergang zahlreicher Glomeruli herbeiführen, auch durch die stärkste Herzhypertrophie ausgezeichnet seien. M. B. Schmidt will eine Uebereinstimmung zwischen dem Vorhandensein von Blutdrucksteigerung und Glomerulusaffektion einerseits, Fehlen der Blutdrucksteigerung und parenchymatöser Nephritis andererseits gefunden haben. In ähnlichem Sinne äußert sich auch Volhard. Schließlich ist auch noch von Pässler unter Berufung auf Schmorl ein Zusammentreffen besonders hochgradiger Herzhypertrophie mit bedeutender Beteiligung der Glomeruli am Krankheitsprozeß behauptet worden. Löhlein, der bei seinen eingehenden Untersuchungen über die chronische Glomerulonephritis diese regelmäßig mit Herzhypertrophie kombiniert fand, während sie in einem Falle von rein parenchymatöser Nephritis fehlte, äußert sich dahin, daß diese Beobachtung in Einklang mit der Theorie Loebs stehe. Es stehen also meine Ergebnisse mit denen der erwähnten Autoren in mehr oder minder schroffem Gegensatz. Ich erkläre mir diese einmal daraus, daß bei der Feststellung, ob mehr oder

weniger Glomerulussubstanz funktionsunfähig geworden ist, die subjektive Deutung nicht ganz ausgeschlossen ist, und ferner daraus, daß es sich meistens mehr um gelegentliche Beobachtungen handelt, nicht um systematisch durchgeführte, so daß naturgemäß Einzelbeobachtungen, bei denen Herzhypertrophie und Glomerulusuntergang oder Fehlen der Herzhypertrophie und Intaktbleiben der Gefäßknäuel zusammenfielen, leicht den Eindruck von der Richtigkeit der Loebschen Theorie erwecken konnten.

Ich kann also nicht finden, daß die Theorie, die Blutdruckerhöhung bei Nephritis oder die durch sie bedingte Herzhypertrophie stehe mit dem Untergang oder Funktionsbeeinträchtigungen der Glomeruli in Zusammenhang, in den anatomisch-histologischen Verhältnissen eine Stütze findet. Sicher aber kann man die auffälligen Differenzen in dem Verhalten der Herzhypertrophie bei Schrumpfnieren nicht auf die größere oder geringere Beteiligung der Glomeruli am Krankheitsprozeß beziehen.

Das ist das Ergebnis, mit dem ich Sie bekannt machen wollte. Die aufgeworfene Frage nach einer Erklärung der auffälligen Differenzen in der Stärke der Herztheorie ist damit freilich nicht gelöst, und ein Versuch, diese Frage zu beantworten, würde mich zu weit führen. Es sei mir aber gestattet, in Kürze anzudeuten, in welcher Richtung eine Lösung gedacht werden kann.

Wenn man nicht auf die Arteriosklerose der kleinen Arterien zurückgreifen will, welche die rote Granularniere regelmäßiger und stärker begleiten als die sekundäre Schrumpfniere, so bleiben noch zwei Möglichkeiten. Die eine wäre, daß bei den Schrumpfnieren mit starker Herzhypertrophie chemische Stoffe, welche Blutdruckerhöhung verursachten, in besonders starkem Maße im Blute zurückgehalten würden, ohne daß diese stärkere Funktionsstörung in dem anatomischen Verhalten zum Ausdruck käme. In zweiter Linie wäre es möglich, daß die sämtlichen Formen des Morbus Brightii, soweit sie überhaupt Herzhypertrophie hervorrufen, nur eine solche geringen oder mittleren Grades zu erzeugen imstande wären, und daß das Plus an Herzhypertrophie, welches die roten Granularnieren aufweisen, in extrarenal gelegenen Ursachen zu suchen sei.

Diskussion:

Herr Marchand: Ich bin sehr erfreut darüber, daß Herr Jores dieser Frage seine Aufmerksamkeit geschenkt und dafür eine breitere Basis durch seine Untersuchungen geschaffen hat. Die Tatsache, daß die Herzhypertrophie auch bei hochgradigen Schrumpfnieren (wie bei Atherosklerose) fehlen oder sehr gering bleiben kann, ist ja bekannt, auch von mir schon früher gelegentlich erwähnt, und seit Jahren oft bestätigt worden. Wie weit das mit dem Verhalten des Nierenparenchyms im Einklang ist, möchte ich hier nicht spezieller erörtern, möchte aber darauf hinweisen, daß dabei doch noch ein zweites Moment, das ich im allgemeinen als die Reaktionsfähigkeit des Herzens und des ganzen Organismus bezeichnen möchte, mitspielt; mit der rein mechanischen Erklärung kommen wir hier nicht aus. Bei dieser Gelegenheit möchte ich aber auf die ganz analogen Verhältnisse des rechten Ventrikels bei Lungenaffektionen hinweisen (die Lungenphthise ist dabei natürlich ausgeschlossen). In manchen Fällen von sehr hochgradigem

Emphysem mit sehr ausgedehntem Parenchymschwund fehlt die Hypertrophie des rechten Ventrikels, oder sie ist auffallend gering, während sich in Fällen von chronischer Bronchitis mit sehr geringem Emphysem bei jungen kräftigen Individuen zuweilen eine sehr schwere Hypertrophie findet. Auch das weist darauf hin, daß besondere Momente auf die Muskulatur des Herzens einwirken, die man noch nicht vollständig übersehen kann.

Herr Löhlein: Ich habe gerade auch bei Fällen von Schrumpfniere, die ich mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit als „sekundäre" auffasse, Fällen von jahrelanger Dauer der Krankheit, hochgradige Herzhypertrophie gesehen.

Herr Külbs: Außer den von Herrn Geh.-Rat Marchand hervorgehobenen Momenten muß man vielleicht auch die von dem betreffenden Individuum im Leben geleistete Arbeit berücksichtigen. Es verschiebt sich, wie sich experimentell zeigte, das absolute und relative Herzgewicht bei Zwillingshunden wesentlich, je nach der Arbeitsleistung des betreffenden Tieres.

Herr Thorel: Ich bin auf Grund meiner Beobachtungen eigentlich zu der Einsicht gekommen, daß sich auf histologischem Wege allein die Frage nicht lösen läßt, warum in dem einen Falle von Schrumpfnieren eine Hypertrophie des Herzens und in dem anderen keine zustande kommt. Ich habe deshalb die Frage von einem anderen Standpunkt angefaßt und durch Injektionsversuche festgestellt, daß bei Schrumpfnieren ein sehr ausgiebiger, aber in den einzelnen Fällen sehr verschieden intensiver Kollateralkreislauf im perirenalen Binde- und Fettgewebe zustande kommt, was vielleicht für das Verhalten des linken Ventrikels von Einfluß ist.

Herr Albrecht: Ich möchte nur an Herrn Jores die Anfrage richten, ob er nicht auch Untersuchungen des chromaffinen Systems, speziell der Nebennieren, in seinen Fällen angestellt hat, da doch von mancher, namentlich experimenteller Seite, ein Zusammenhang zwischen diesen und Nephritis für möglich gehalten wird.

Herr Baumgarten: Ich weiß nicht, ob Herr Jores es erwähnt hat, daß Cohnheim bereits in seiner allgemeinen Pathologie darauf aufmerksam gemacht hat, daß bei Amyloidnephritis, auch bei amyloider Schrumpfniere, die Herzhypertrophie regelmäßig ausbleibt. Ich möchte ferner erwähnen, daß aus meinem Institut ein Fall publiziert worden ist von typischer Granularatrophie, bei Fehlen der anderen Niere, ohne Herzhypertrophie, bei einem jungen Manne.

Herr Beneke: Die Auffassung, daß die Herzhypertrophie in unmittelbarer Abhängigkeit von dem Glomerulusausfall stehe, ist auch meiner Ueberzeugung nach sehr einseitig. Ich glaube, daß die Herzhypertrophie nur aus einer Widerstandserhöhung im Gesamtgefäßsystem im Sinne anhaltender spastischer Zustände durch die im Blute zirkulierenden Stoffe erklärt werden kann; diese Erklärung scheint mir auch allein für die Hypertrophie des rechten Ventrikels auszureichen, für welche Widerstandserhöhungen im großen Kreislauf kaum in Betracht kommen können. Daß die Lungenarterien erhebliche spastische Kontraktionen auf reflektorischem Wege erfahren können, haben François Franks Experimente erwiesen; derartige Kontraktionen

müssen auf das rechte Herz arbeitssteigernd einwirken. Ich erkläre mir auch die von Herrn Marchand erwähnten auffallenden rechtsseitigen Hypertrophien bei relativ geringem Lungenbefund aus solchen reflektorischen Spasmen, welche ich in solchen Fällen auf Reflexe von der irritierten Bronchialschleimhaut aus beziehen konnte.

Herr Marchand: Die körperliche Arbeit ist auch meiner Meinung nach in vielen Fällen von Wichtigkeit bei der Entstehung der Hypertrophie, sie gehört eben auch zu dem Verhalten des ganzen Organismus, sie spielt aber in anderen Fällen von schwerer Hypertrophie keine wesentliche Rolle. Die Ausbildung von Kollateralen kommt wohl bei allen Formen von Schrumpfniere vor, dürfte aber für das Ausbleiben der Herzhypertrophie nicht wesentlich sein, da es sich doch im allgemeinen um kleine Gefäße handelt.

Herr M. B. Schmidt: Die Ursache der Herzhypertrophie bei Schrumpfniere fällt offenbar mit der der Blutdrucksteigerung bei akuter Nephritis zusammen, und für diese akuten Formen scheint es mir durchgängig so zu sein, daß je stärker die Beteiligung der Glomeruli, desto stärker die Blutdrucksteigerung ist. Freilich würde ich dies nicht auf mechanische Momente beziehen, die Beschränkung der Blutbahn bei Ausfall aller Glomeruli reicht nicht aus zur Erzeugung einer Blutdrucksteigerung, sonst müßte jede Amputation einer Extremität dasselbe bewirken; es sind wohl reflektorische oder regulatorische Vorgänge, welche von den erkrankten Glomeruli aus an den kleinen Arterien des Herzens Kontraktionen erregen. — Die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei Schrumpfniere halte ich für eine Folge der linksseitigen Hypertrophie, bedingt durch Insufficienz des linken Herzens; denn ich habe dabei gewöhnlich braune Färbung der Lunge und Herzfehlerzellen gefunden.

Herr Schmorl: Auf die von Herrn Schmidt erwähnten Momente, die er für die Hypertrophie des rechten Ventrikels bei chronischer Nephritis als maßgebend ansieht, hat bereits seit längerer Zeit Pässler hingewiesen; auch Pässler hält dafür, daß die Hypertrophie des rechten Ventrikels unter solchen Umständen sekundär ist, und hat ebenfalls auf die Bedeutung des Vorkommens der Herzfehlerzellen als Stütze seiner Ansicht hingewiesen.

Herr Jores (Schlußwort): Die Nebennieren habe ich nicht systematisch mituntersucht, weil einige Probeuntersuchungen zeigten, daß konstante Beziehung der Stärke des chromaffinen Systems zur Stärke der Herzhypertrophie nicht zu erwarten waren. Daß bei der akuten Nephritis ein konstantes Zusammentreffen von Blutdruckerhöhung und Herzhypertrophie bei systematischen Untersuchungen sich ergeben würde, ist meinen Erfahrungen nach unwahrscheinlich. Wenigstens fand ich bei Scharlachnephritis so häufig neben der Glomerulusaffektion auch Parenchymveränderungen, daß die Beziehung der Herzhypertrophie zu ersterer nicht eindeutig ist. Der Hinweis darauf, daß die Herzhypertrophie von der Arbeitsleistung der Körpermuskulatur abhängt, trifft für die aufgeworfene Frage nicht zu, weil ja durch die Müllersche Wägung gerade diese Fehlerquelle, daß die stärkere Herzhypertrophie auf der stärkeren Muskelmasse des Körpers beruhen könnte, ausgeschaltet wird. Herr Löhlein hat mich wohl falsch verstanden, ich erwähnte nur, daß die Herzhypertrophie der „chronisch parenchymatösen Nephritis“ im Verhältnis zu der der roten Granularniere, nicht aber an und für sich gering ist. Was nun schließlich die Bedeutung der Kachexie an-

belangt, so möchte ich kurz zwei Tatsachen erwähnen, welche dagegen sprechen. Einmal ist nicht nachzuweisen, daß in allen Fällen, in denen die Herzhypertrophie bei Schrumpfnieren gering ist, und zwar nur bei diesen, Kachexie vorliegt, und dann sehen wir, daß bei kachektischen Herzkranken sich trotz der Kachexie eine Herzhypertrophie ausbildet.

XXXI.

Herr Karl Winkler-Breslau:

Ueber Aneurysma der Arteria coronaria cordis.

Mit 1 Figur im Text.

Meine Herren! Gestatten Sie mir, Ihnen ein interessantes Präparat aus der Pathologie der Blutgefäße vorzulegen. Es entstammt der Sektion eines 68 Jahre alten Mannes, der an allgemeiner Arteriosklerose und Schrumpfniere gelitten hatte.

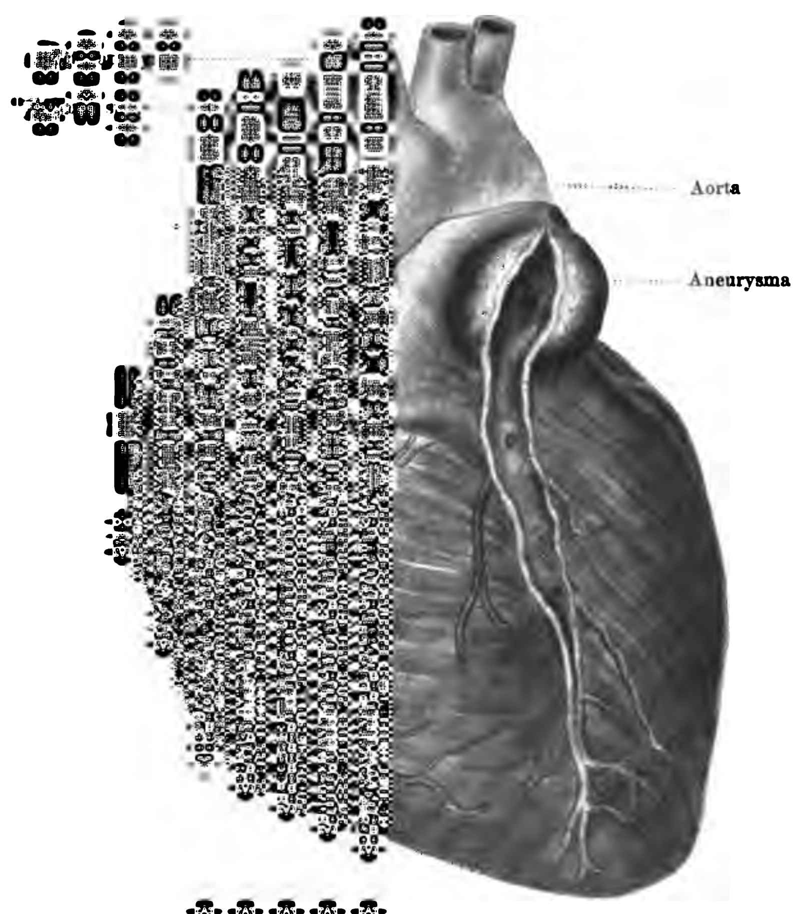
Bei Eröffnung des Herzbeutels fiel zunächst die Vergrößerung des Herzens auf, welches 420 g wog und hochgradige Erweiterung und Hypertrophie beider Ventrikel aufwies. Am linken Herzen fand sich im Sulcus atrioventricularis eine kugelige, geschwulstähnliche Bildung, die zum Teil von Fettgewebe umgeben war. Beide Kranzarterien, ferner ihre größeren Aeste traten als dicke, mannigfach geschlängelte Stränge sehr deutlich an der Herzoberfläche hervor und waren außerordentlich hart.

Nach genauerer Präparation, insbesondere nach Entfernung des reichlich aufgelagerten Fettgewebes, zeigte sich, daß die in der linken Gefäßfurche angetroffene Geschwulst in direktem Zusammenhange mit der Arteria coronaria sinistra stand. Eine in dieses Gefäß eingeführte Sonde ließ sich leicht in jene Vorwölbung an der Herzwand einführen. Bei gänzlicher Eröffnung der linken Kranzarterie stellte sich heraus, daß jenes Gebilde dem Gefäß angehörte und eine kugelige Ausbuchtung seiner vorderen Wand darstellte. Es war teils mit älteren, geschichteten, wandständigen Thromben, teils mit frischem Blute gefüllt. Seine Wand, von verschiedener Dicke, zeigte die gleichen Veränderungen, wie die der Arterien, nämlich unregelmäßig höckerige Verdickung der Intima mit reichlicher Kalkablagerung.

Wie das vorliegende Präparat lehrt, handelt es sich um den seltenen Fall von Aneurysmabildung der Arteria coronaria cordis, und zwar um ein wahres Aneurysma sacciforme. In der Tiefe des aneurysmatischen Sackes sahen wir eine rundliche, 2 mm weite Oeffnung, die dem zentralen Teile der Kranzarterie zugehört. Eine Sonde läßt sich durch sie bequem in die Aorta einführen.

Die beigegebene Zeichnung gibt die Hälfte der natürlichen Größenverhältnisse wieder, das Originalpräparat ist durch Einwirkung der konservierenden Flüssigkeit etwas geschrumpft, besonders das Aneurysma.

An dem Herzmuskel bestand braune Atrophie, sowie auf der linken Seite mehrere „Herzschwielen“, die auf embolische Prozesse zurückzuführen sein dürften, die den thrombotischen Auflagerungen des Aneurysma ihre Entstehung verdanken.



...teria coronaria sinistra cordis.

...Aeste sind überall von schwerer Arterio-

...von Aneurysmen dürfte eine derartige
...zu den seltener vorkommenden Gefäß-
...esem Grunde habe ich mir erlaubt, das
...beiliegende Zeichnung ist von Herrn
...angefertigt, die Herzgefäße sind unter
...n Spalteholz vorhandenen Abbildung

...inen ähnlichen Fall gesehen, bei dem als
...aß das Aneurysma in die Arteria pulmonalis

———



XXXII.

Herr S. Saltykow-St. Gallen:

Ueber experimentelle Atherosklerose.

Meine Herren! Bevor wir auf das experimentelle Erzeugen von Atherosklerose zu reden kommen, müssen wir feststellen, was für morphologische Eigentümlichkeiten eine experimentelle Arterienerkrankung aufweisen muß, um mit der menschlichen Atherosklerose identifiziert werden zu dürfen.

Es liegt mir fern, eine erschöpfende Definition der Atherosklerose geben zu wollen, auch würde es uns zu weit führen, wollte ich auf die verschiedenen in Betracht kommenden Streitfragen eingehen. Ich glaube aber hier kaum auf Widerspruch zu stoßen, wenn ich als Hauptmerkmale der menschlichen Atherosklerose die folgenden hinstelle: die Lokalisation in der Intima und die innige Kombination der Gewebsneubildung mit degenerativen Vorgängen, hauptsächlich mit fettiger Degeneration des neugebildeten Gewebes.

Diese beiden Merkmale müssen meines Erachtens auch von einer experimentell erzeugten Erkrankung verlangt werden, sollte sie als experimentelle Atherosklerose betrachtet werden.

Von diesem Standpunkte aus möchte ich zunächst die bis jetzt angestellten bezüglichen Versuche in wenigen Worten durchgehen.

Bekanntlich sind seit geraumer Zeit Versuche gemacht worden in einer oder in der anderen Weise Atherosklerose künstlich hervorzurufen. Die Wahl der Methode war meist von der Vorstellung des betreffenden Untersuchers über die Aetiologie der Atherosklerose abhängig. So hat man sich bemüht, durch verschiedene mechanische Eingriffe, durch Beeinflussung mittels der Nerven, durch Behandlung mit verschiedenen Chemikalien oder durch Infektion auf die Arterien einzuwirken.

Von denjenigen Autoren, welche durch mechanische Eingriffe entweder lokale oder allgemeine Arterienveränderungen hervorzurufen trachteten, gelang es eigentlich nur Israel, durch Abklemmung einer Nierenarterie und gleichzeitige Schädigung der beiden Nieren durch Alkoholinjektion eine an Atherosklerose einigermaßen erinnernde Aortaveränderung hervorzurufen. Er fand wenigstens eine ausgedehnte Verfettung der Intima, doch bestand die Hauptveränderung in einer Mediaverkalkung.

Bei Reizung oder Durchschneidung der Nerven fanden die Autoren an den entsprechenden Arterien entweder gar keine Veränderungen oder einfache entzündliche Vorgänge.

Von den Chemikalien konnten mit Alkohol keine sicher mikroskopisch nachgewiesenen atheromatösen Veränderungen erzeugt werden; die Bleivergiftung rief bald eine Mediaveränderung, bald eine einfache Endarteriitis hervor.

Die Hauptergebnisse der seit 1903 in so großer Menge erschienenen Arbeiten über die Aortaveränderung der Kaninchen nach Adrenalin-

injektionen darf ich wohl als allgemein bekannt voraussetzen. Nur wenige, hauptsächlich französische Autoren mit Josué an der Spitze, treten für die Identität der Adrenalinerkrankung mit der Atherosklerose ein, andere weisen nur auf einige Uebereinstimmungen in einer oder in der anderen Beziehung hin. Es handelt sich im wesentlichen um eine herdweise Medianekrose mit Bildung von Kalkplatten. Eine Intimaverdickung tritt den meisten Untersuchern zufolge erst sekundär ein. Auch sahen die meisten Autoren kein Fett bei dieser Erkrankung auftreten. Klotz ist der einzige, der eine fettige Degeneration für die primäre Mediaveränderung hält. Den regelmäßigen Befund von Fett in der Media (und auch in den Endothelien) kann ich auf Grund meiner Untersuchungen bestätigen; der Fettgehalt war aber in meinen Präparaten ziemlich gering und ich schreibe ihm nur eine nebensächliche Bedeutung zu.

Eine Aehnlichkeit dieses Prozesses besteht nur mit der Mediaverkalkung der Extremitätenarterien des Menschen, welche Veränderung bekanntlich bald zu der Atherosklerose gerechnet wird, bald nicht.

Aehnliche Veränderungen, wie durch Adrenalin wurden bei Anwendung verschiedenartigster Substanzen hervorgerufen; ich will als Beispiel nur Tabak und Nikotin erwähnen.

Ein besonderes Interesse haben für uns die Versuche über die Wirkung der Infektion oder der Bakterientoxine auf die Arterien. Solche Experimente wurden hauptsächlich von französischen Autoren angestellt (zuerst von Gilbert und Lion). Es wurden Staphylokokken, Streptokokken und verschiedene menschenpathogene Bacillen angewandt.

Wurden auch manchmal Arterienveränderungen hervorgerufen, so hatten diese doch meist keine Aehnlichkeit mit der menschlichen Atherosklerose. Es handelte sich entweder um eine einfache Entzündung verschiedener Gefäßhäute oder um Mediaverkalkung. Eine Ausnahme bilden in dieser Beziehung die Ergebnisse von Klotz. Er sah bei intravenöser Injektion von Typhusbacillen und Streptokokken an Kaninchen warzige Intimaverdickungen der Aorta mit fettiger Degeneration und Spaltung der inneren elastischen Lamelle auftreten.

Ich fand nun bei Kaninchen nach wiederholter intravenöser Staphylokokkeninjektion eine typische, manchmal sehr hochgradige Erkrankung der Aorta, gelegentlich auch der sonstigen großen Arterien.

Es handelte sich um zwei verschiedene, sowohl getrennt, als kombiniert vorkommende Veränderungen. Die eine war in der Intima, die andere in der Media lokalisiert.

Ich will zuerst die für uns wichtigere und gewöhnlich am stärksten ausgesprochene Erkrankung der Intima beschreiben.

Es fanden sich makraskopisch je nach dem Grade der Veränderung bald nur gelbe Fleckchen der Gefäßinnenfläche, bald mehr oder weniger stark vorspringende, verschieden große, gelbliche Herde. Durch das Zusammenfließen solcher Herde können Platten von 2 cm Länge und 1 cm Breite zustande kommen. Ihre ursprüngliche Lokalisation an den Abgangsstellen der Aeste der Aorta, und zwar hauptsächlich im Arcus und in der oberen Aorta descendens, ist an den Präparaten deutlich zu sehen. Aehnliche Verdickungen fanden sich gelegentlich an der Mitralis und den Aortaklappen.

Mikroskopisch sieht man anfangs eine dichte Durchsetzung der verdickten Intima, welche etwas zellreicher ist, durch kleine Fetttröpfchen.

Später werden die Fettropfen größer, sie füllen die manchmal sehr zahlreichen neugebildeten, abgerundeten und eckigen Zellen der Intima aus, oder sie fließen zu noch größeren Fettmassen zusammen.

Neben diesen Fettanhäufungen sieht man schon sehr frühzeitig eine schleimige Umwandlung der verdickten Intima, was durch Thioninfärbung sehr schön nachweisbar ist. Bei stärkerer Vergrößerung treten in diesem Gewebe große sternförmige Zellen hervor.

Die schleimige Degeneration nimmt oft die tiefere Intimaschicht ein; diese Partie ist dann scharf von der oberflächlichen, fettig degenerierten Schicht getrennt. Manchmal ist die Grenze zwischen den beiden Gewebsarten weniger scharf; die schleimig und fettig degenerierten Bezirke wechseln regellos ab. In den schleimigen Bezirken sind in späteren Stadien regelmäßig Cholestearinkristalle zu sehen. Kleine Fettröpfchen findet man auch in den inneren Mediaschichten vor.

Die Intima kann 2—3mal so dick wie die Media werden; diese letztere kann dann manchmal mesaortitische entzündliche Herde zeigen.

In dem neugebildeten Intimagewebe sind manchmal große Mengen feiner elastischer Fasern nachweisbar.

Sie sehen, meine Herren, daß wir hier eine große Aehnlichkeit mit der menschlichen Atherosklerose vorfinden. An manchen Präparaten ist die Intima zum Verwechseln derjenigen bei der menschlichen Atherosklerose ähnlich.

Ich habe schon erwähnt, daß bei diesen Versuchen noch eine zweite Veränderung vorgefunden wird, und zwar sind es Herde der Media.

Bei ausgesprochener Intimaveränderung können sie gänzlich fehlen oder werden erst mikroskopisch entdeckt. Jedenfalls sind sie gewöhnlich so spärlich, daß sie das allgemeine Bild gar nicht beeinflussen. Doch kommen Fälle vor, wo diese Herde fast ausschließlich, wenn auch verhältnismäßig spärlich, vertreten sind. Diesen Befund habe ich in manchen Fällen einer späteren Versuchsreihe erhoben, welche ich nach der Beschreibung der ersten, inzwischen in Zieglers Beiträgen publizierten Versuchsreihe unternahm. Es handelt sich dabei meist um Tiere mit nur wenigen (1—3) Injektionen innerhalb von mehreren Monaten.

Diese Herde sind gewöhnlich klein, aber schon makroskopisch ohne weiteres als Mediaherde zu erkennen, da sie eine zentrale Vertiefung besitzen und eine gewisse Aehnlichkeit mit den Adrenalinherden aufweisen. Mikroskopisch lassen sie allerdings prinzipielle Unterschiede diesen gegenüber erkennen. Sie sitzen in der innersten Medialage, dicht an der Intima. Schon sehr frühzeitig findet man hier eine zellige Bindegewebswucherung, welche in fibröses Gewebe übergeht. Es tritt zuerst in den elastischen Fasern eine Verkalkung ein, welche später in eine diffuse und kompakte übergeht. Die Herde sind wohl mit den von Gilbert und Lion beschriebenen identisch.

Ich neige zu der Annahme, daß wir es hier mit zwei selbständigen, durch dieselbe Schädlichkeit hervorgerufenen Veränderungen zu tun haben. Für die menschliche Pathologie dürfte hauptsächlich die Intimaveränderung von Interesse sein. Jedenfalls wurde meines Wissens noch nie eine Arterienveränderung experimentell hervorgerufen, welche auch annähernd eine so weitgehende Uebereinstimmung mit der menschlichen Atherosklerose aufweisen würde. Auch bei den oben erwähnten Versuchen von Klotz, welche ich nach dem Abschlusse meiner Untersuchungen kennen gelernt habe, scheint eine lange nicht so hochgradige

fettige Umwandlung vorgelegen zu haben wie bei mir; auch ist dabei keine Rede von Schleim und Cholestearin.

Unser Befund ist noch in folgender Hinsicht von Interesse. Bei den Bestrebungen, die Adrenalinveränderung der menschlichen Atherosklerose näherzubringen, wurde wiederholt auf die Strukturunterschiede zwischen der Kaninchenaorta und der menschlichen Aorta hingewiesen; es wurde versucht, hierdurch auch die Abweichungen der pathologischen Veränderungen beim Kaninchen von denjenigen beim Menschen zu erklären. Diese Betrachtungen sind nun durch meine Ergebnisse hinfällig geworden. Wir sehen, daß trotz der Strukturunterschiede beim Kaninchen eine der menschlichen ähnliche Veränderung hervorgerufen werden kann.

Ich habe nun von Herrn Klotz gehört, daß er neuerdings ähnliche Veränderungen an Kaninchengefäßen durch mechanische Blutdrucksteigerung erhalten hat. Durch die Besichtigung seiner Präparate konnte ich mich überzeugen, daß es sich um eine ausgedehnte Verfettung der tieferen Intimaschichten der Carotis handelt. In der Aorta besteht die Veränderung hauptsächlich in einer ausgedehnten Mediaverkalkung.

Wenn wir aber diese Resultate bei der Beurteilung der Entstehung der Intimaveränderung doch mitberücksichtigen, so müssen wir darin eine Uebereinstimmung mit der menschlichen Atherosklerose insofern sehen, als auch hier verschiedene Ursachen dieselben Veränderungen hervorrufen können.

In bezug auf die Einzelheiten der von mir beschriebenen Arterienveränderungen verweise ich auf meine Arbeit in Zieglers Beiträgen 1908, und in bezug auf die Literatur der experimentellen Arterienerkrankungen auf mein zusammenfassendes Referat im Centralblatt für Pathologie, 1908.

(Demonstration makro- und mikroskopischer Präparate.)

Diskussion:

Herr Albrecht: Im Anschluß an die Befunde Saltykows möchte ich berichten, daß ich nach wiederholter intravenöser Injektion von Influenzabacillen aus Pertussis bei Kaninchen Arterienveränderungen nicht gesehen habe. Wie ich bereits in der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien berichtet habe, sah ich aber eine sehr ausgedehnte und auffallende Verkalkung der Muskulatur des rechten Ventrikels, der sich durch seine hellgelbe Farbe von der braunroten des linken Ventrikels scharf abgrenzt. Außerdem erzielte ich auf dieselbe Weise zu wiederholten Malen ohne jede frühere Herzverletzung eine typische polypöse oder ulceröse Endocarditis der Mitral- oder Aortenklappen (mikroskopisch und kulturell B. infl. in Reinkultur), was bisher noch niemandem geglückt ist. Uebrigens entsteht mitunter auch eine interstitielle Nephritis.

Herr Aschoff (im Namen des Herrn Klotz): Zu den interessanten Mitteilungen des Herrn Kollegen Saltykow möchte ich einige neue Beobachtungen hinzufügen, die Herr Kollege Klotz aus Montreal bei seinen experimentellen Untersuchungen über Arteriosklerose erhoben hat. Kollege Klotz hat mich gebeten, darüber kurz zu berichten, weil er selbst der deutschen Sprache nicht genügend sicher zu sein glaubt.

Von der klinischen Beobachtung ausgehend, daß eine besondere funktionelle Anstrengung eines Organes oder einer Extremität eine besonders ausgeprägte Atherosklerose hervorzurufen vermag, versuchte er durch stärkere

Ueberlastung eines bestimmten Gefäßsystems künstlich Atherosklerose zu erzeugen. Bis jetzt sind diese Versuche an 5 Kaninchen ausgeführt worden, die von gleichem Alter (9 Monate) und ungefähr gleichem Gewicht waren und mit denen Kontrolltiere gleichen Alters und Gewichts verglichen worden sind. Die zum Experiment benutzten Tiere wurden täglich 3 Minuten lang an den Hinterbeinen schwebend in der Luft gehalten und diese Versuche verschieden lange wiederholt, bei dem am längsten behandelten Tiere 130mal. Beim Kontrolltier war durch manometrische Messung in der Carotis festgestellt worden, daß der Blutdruck bei dieser hängenden Haltung der Tiere sich deutlich gegenüber dem bei horizontaler Haltung in der betreffenden Arterie herrschenden Druck erhöht. Alle so behandelten Tiere zeigten bei der Tötung charakteristische Veränderungen, die bei dem am längsten behandelten am deutlichsten ausgesprochen waren. Kurz zusammengefaßt bestanden dieselben in der Bildung charakteristischer Herdbildungen in der verdickten Wand der Aorta, welche ganz den Veränderungen bei Adrenalininjektionen glichen und auch zu aneurysmatischen Erweiterungen der Aorta an den stärkst befallenen Stellen geführt hatten.

So fand sich bei dem am längsten behandelten Tiere in der Höhe der 6. Rippe beginnend an der Aorta descendens eine spindelförmige Erweiterung derselben bis auf den doppelten Durchmesser, welche sich bis zum Diaphragma erstreckte. Auch unterhalb des Zwerchfells fanden sich solche Verdickungen der Aortawand, desgleichen im Anfangsteil der Coeliaca, während von den Nierenarterien abwärts das gesamte Gefäßgebiet frei von jeder Veränderung war. Ebenso wie die Brustaorta und der Anfang der Bauchaorta waren auch die Carotiden und die Subclavia und Brachialgefäße deutlich verdickt und mit gelblichen Fleckungen in der Intima versehen. Die mikroskopische Untersuchung der Gefäße zeigte nun, daß es sich bei diesen Veränderungen um zwei verschieden lokalisierte Erkrankungen handelte: einmal war in allen verdickten Gefäßen, besonders in der Aorta, die elastisch-muskulöse Längsschicht verdickt und die elastisch-hypertrophische Schicht stärker als normal entwickelt, und an den schon makroskopisch durch ihre gelbe Färbung ausgezeichneten Stellen ließen sich nun sehr charakteristische Verfettungsprozesse in der elastisch-muskulösen Längsschicht und der hypertrophischen Schicht nachweisen. Und durch weitere Neubildung von elastischem Gewebe und Bindegewebe waren hier die charakteristischen Verdickungen entstanden, wie sie für die menschliche Atherosklerose der Aortenintima charakteristisch sind und wie sie auch von dem Kollegen Klotz und jetzt vom Kollegen Saltykow durch Bakterientoxine am Kaninchen hervorgerufen waren.

Neben diesen an der Intima sich abspielenden Veränderungen fanden sich nun aber auch die typischen Verfettungen und Nekrosen und Verkalkungen in der Media, welche ganz genau mit den Adrenalinveränderungen der Aorta übereinstimmten. Diese Befunde sind vorwiegend in der Aorta zu finden, während die Intimaveränderungen hauptsächlich in der Carotis lokalisiert waren. Die Versuche des Herrn Kollegen Klotz haben also deutlich gezeigt, daß man in der Lage ist, durch mechanische Ueberanstrengung des Gefäßsystems diejenigen Veränderungen an demselben künstlich hervorzurufen, welche auch für die menschliche Sklerose besonders charakteristisch sind: einmal die Schädigungen des elastischen Gewebes der Intima und zweitens die Schädigungen des muskulären Gewebes der Media, und daß daher beide Formen von Arteriosklerose, die beim Menschen durch ihre verschieden starke Lokalisation an der Aorta einerseits, an den Extremitätenarterien andererseits von verschiedenen Seiten streng getrennt worden

sind, doch in ihrem Wesen zusammengehören und wenigstens für bestimmte Fälle auf eine gleiche Ursache, nämlich die rein mechanische Ueberlastung, zurückgeführt werden können.

Sehr beachtenswert ist schließlich die in allen Fällen gefundene starke Hypertrophie des Herzens, die zum Teil gleichzeitig mit den Gefäßveränderungen durch die Erschwerung des Kreislaufes, zum Teil sekundär im Anschluß an die Gefäßerkrankungen entstanden, jedenfalls als Arbeitshypertrophie aufzufassen ist.

Herr Jores: Die Ergebnisse des Herrn Saltykow sind geeignet, ein Licht auf die Arteriosklerose des Menschen zu werfen, und man kann ihm auch darin beistimmen, daß es sich um Veränderungen handelt, welche der Arteriosklerose des Menschen nahestehen. Indessen möchte ich mich dagegen aussprechen, daß es sich um eine Identität handelt, die Herr Saltykow in der bereits gedruckt vorliegenden Mitteilung seiner Arbeit stärker betont hat. Es sind doch die hyperplastischen Prozesse zu gering ausgebildet und die Degeneration hat keine solche Beziehungen zu den elastisch-muskulösen Hyperplasien, wie das bei dem Atherom des Menschen der Fall ist.

XXXIII.

Herr A. Dietrich-Charlottenburg.

Rote Blutkörperchen bei Dunkelfeldbeleuchtung.

Mit Tafel XI und XII.

Neue technische Hilfsmittel geben Anlaß, auch an alte Fragen wieder heranzutreten und zu versuchen, strittige Punkte weiterer Klärung entgegenzuführen. So bin ich durch gelegentliche Untersuchungen mit Dunkelfeldbeleuchtung dazu gekommen, mich mit dem Bau und den Veränderungen der roten Blutkörperchen näher zu beschäftigen.

Die Dunkelfeldbeleuchtung, welche, seitdem Siedentopf und Zsigmondy mit ihr im sog. Ultramikroskop unter der Grenze direkter Sichtbarkeit stehende Teilchen der Beobachtung zugänglich machten, eine weite Verbreitung und vielseitige Anwendung gefunden hat, ist für biologische Untersuchungen wesentlich in zwei Modifikationen im Gebrauch, erstens in der Form der Abblendung im Objektiv mit Wechselkondensor, wie sie sich besonders zur frischen Untersuchung der Spirochaete pallida Eingang in die medizinische Praxis verschaffte, zweitens in der Form einer Abblendung im Kondensor, deren beste technische Gestaltung der Paraboloidkondensor der Firma Zeiss-Jena darstellt.

Beide Modifikationen sind schon zur Untersuchung von Blutkörperchen angewandt worden, aber teils nur nebenher ohne Durchprobung der Methoden, teils ohne genügende und scharfe Deutung des Gesehenen. So beschreibt Raehlmann die Bilder bei Abblendung im Objektiv mit Wechselkondensor, jedoch eignet sich diese Vorrichtung wenig zur Beobachtung so relativ großer Gegenstände wegen der starken Beugungskreise, die am Rande auftreten, auch ist Raehlmann in der Verwertung der gesehenen Bilder wenig glücklich. Trotzdem werden seine Unter-

suchungen in der Literatur vielfach angeführt, z. B. von Weidenreich in seinem zusammenfassenden Referat über die roten Blutkörperchen, und zur Stütze bestimmter Auffassungen herangezogen, für welche sie nichts zu beweisen vermögen.

Die zweite Form der Dunkelfeldbeleuchtung wendete in einer etwas anderen technischen Ausführung von geringerer Lichtstärke (Spiegelkondensor von Reichert) Löwit an, aber er wußte nicht viel damit zu beginnen, und unterließ es, weitere Schlüsse auf diese Beobachtungen aufzubauen. v. Schrötter schlägt den Wert der Dunkelfeldbeleuchtung überhaupt gering an, da sie wohl kleine Partikel zu erkennen erlaubt, aber eine geringe optische Auflösung ermöglicht im Gegensatz zu der Photographie im ultravioletten Licht. Ich vermag dieser Ansicht nicht beizustimmen, vielmehr läßt sich, wenn auch die anfänglichen großen Erwartungen, die man auf die Dunkelfeldbeleuchtung für die Erkenntnis noch verborgener Strukturverhältnisse setzte, nicht zu erfüllen sind, mit ihr vieles zur Darstellung bringen, was bei direkter Beleuchtung nur schwer oder auch gar nicht zu erkennen ist. Besonders aber kann man die Dunkelfeldbeleuchtung weiter ausbauen, wenn man sie mit Mikrophotographie kombiniert, und so imstande ist, von zartesten Objekten Aufnahmen mit kürzester Exposition herzustellen und deren Veränderungen in rascher Bilderfolge objektiv zu fixieren.

Dies möchte ich an einer Anzahl von Bildern demonstrieren, die in gemeinsamer Arbeit mit dem wissenschaftlichen Leiter der Berliner Geschäftsstelle der Firma Zeiss, Herrn Privatdozent Dr. Scheffer, gewonnen wurden. Ich will mich hierbei nur so kurz als möglich einlassen auf die verschiedenen Fragen, die ich streifen muß, einmal bezüglich des Baues der roten Blutkörperchen, sodann bezüglich ihrer Veränderungen unter dem Einfluß lösender Agentien, vor allem unter der Einwirkung von Immunserum. Weiteres soll einer ausführlicheren Mitteilung vorbehalten werden; heut gilt es hauptsächlich zu zeigen, was sich technisch mit dem Paraboloidkondensor erreichen läßt nicht bloß zur wissenschaftlichen Untersuchung, sondern auch zur Demonstration feinster biologischer Vorgänge.

Die ersten Bilder zeigen uns Hammelblut, zunächst im eigenen Serum (Fig. 1). Die roten Blutkörperchen erscheinen als runde Scheiben mit einem glänzenden Rand, das Zentrum ist dunkel, d. h. optisch leer. So viele Blutkörperchen ich von allen möglichen Species, auch vom Menschen, gesehen habe, boten sie immer das gleiche Verhalten; ab und zu sieht man eine feine glänzende Linie nach außen von dem stärkeren Rand, doch ist diese nichts weiter als ein Rest der bei dem Paraboloidkondensor sonst aufgehobenen Beugungsringe, auch ein feiner Schleier, der sich innen konzentrisch zum Rand erst in den Photogrammen bemerken läßt, ist nur in gleicher Weise zu erklären. Das Bild kommt mittels des Paraboloids so zustande, daß die Strahlen der intensiven Lichtquelle (hängendes Gasglühlicht, Kalklicht oder Bogenlicht) seitlich auf die Objekte geworfen und von diesen nach oben gegen das Objektiv abgebeugt werden. Wir erhalten somit eine Art Schattenbild von um so intensiver glänzendem Saum umrandet, als die Brechungsdifferenz zwischen Medium und Objekt beträgt. Der Rand, welcher die Blutkörperchen umzieht, ist daher kein Ausdruck einer Membran, wie Raehlmann annahm, auch Löwit diskutierte, und wie in der Literatur an anderen Stellen wiedergegeben wurde, vielmehr ist der Glanz allein bedingt durch das Lichtbrechungsvermögen des Hämoglobins, wie wir gleich sehen werden.

Aber es dringen bei den starken Lichtquellen, vor allem bei Bogenlicht, noch genügend Strahlen in das Innere des Blutkörperchens, um hier bei optischen Widerständen ein Bild erzeugen zu können, wie wir das an den kernhaltigen Blutkörperchen sehen werden. Die gleichmäßige Leere des Zentrums ist daher ein Ausdruck der homogenen Beschaffenheit des Inhalts, irgend eine Struktur, ein Stromagerüst, ein Innenkörper, wie ihn Löwit noch kürzlich wieder annahm, läßt sich nicht erkennen. Die Fülle der Vorstellungen, welche von dem Bau der Erythrocyten bestehen, hat Weidenreich zusammengestellt und kritisch beleuchtet, auch er kommt mit Koeppe, Albrecht u. a. zu der Auffassung der Blutkörperchen als Bläschen mit einem flüssigen, homogenen Inhalt, im wesentlichen aus Hämoglobin bestehend (Endosoma) und einer farblosen Hülle (Membran). Vielfach hat diese Vorstellung noch Widerspruch gefunden (Ruzicka) oder Zweifel gelassen (Löwit), daher ist es nicht überflüssig, darauf hinzuweisen, daß die Bilder bei Dunkelfeldbeleuchtung mit Weidenreichs Deutung am besten übereinstimmen, die Schicksale der Blutkörperchen bei Einwirkung verschiedener Reagentien werden noch weiteren Anhalt dafür geben.

Betrachten wir z. B. die Hammelerythrocyten in isotonischer (0,85-proz.) Kochsalzlösung (Fig. 2), so sehen wir, entsprechend der angenommenen Kugelgestalt, Scheiben von etwas kleinerem Durchmesser, großenteils mit scharfem, glänzendem Rand, daneben aber auch zarteste Spitzen an der Peripherie, oft kaum erkennbar dem Rand aufsitzend, oft ausgezeichnet durch einen stärkeren Glanz an der Basis, ja man kann Vorsprünge der ganzen Scheibe bemerken, also Unterbrechung der kreisförmigen Randkontur und Uebergehen des Glanzes auf die Umrahmung des feinen Vorsprungs. Die Abbildung wird die verschiedenen Formen näher erläutern; es stimmen die letzteren überein mit den hypisotonischen Stechapfelformen Albrechts, die ersten mit den Kugelstechapfelformen, die ich nach dem Verhalten im Dunkelfeld ebenfalls als feine Ausläufer der Hüllsubstanz der roten Blutkörperchen ohne Beteiligung des Endosomas auffassen möchte, aber wohl nicht als Abströmungserscheinungen der lipoiden Oberfläche, da sich die Spitzchen unverändert, vielfach in leicht flottierender Bewegung erhalten, eher möchte ich an Niederschlagsbildungen denken. Wer weiß, wie schwer diese Bildungen in gewöhnlicher Beleuchtung zu erkennen sind, wird überrascht sein von der Deutlichkeit, mit der sie der Paraboloidkondensor zeigt. In gleicher Weise, wie diese hypotonischen und Kugelstechapfelformen lassen sich auch die hypertonischen oder Maulbeerformen zur Darstellung bringen (Fig. 3, in 3-proz. Kochsalzlösung).

Wir wollen uns aber den Veränderungen zuwenden, welche die roten Blutkörperchen bei der Einwirkung eines hämolytischen Serums erleiden. Es hat bereits früher Baumgarten darauf hingewiesen, wie in der ungeheuren Literatur über die Serumhämolyse von den verschiedensten Autoren und bei den mannigfachsten Variationen des Experimentes den morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen so wenig Beachtung geschenkt wurde, daher konnten manche Hypothesen aufgestellt werden, z. B. von der verdauenden Wirkung des Immunserums, die mit der Wirklichkeit in direktem Widerspruch standen. Baumgarten verdanken wir auch die einzigen in der Literatur niedergelegten Abbildungen des hämolytischen Prozesses. Aber noch viel schöner als an diesen im hängenden Tropfen betrachteten Präparaten ermöglicht die Dunkelfeldbeleuchtung die Vorgänge der Lösung zu ver-

folgen und an dem gleichen Gesichtsfeld photographisch festzulegen. Ich will nur einige Proben davon bringen.

Bereits im inaktiven Serum (Kaninchenserum nach Immunisierung gegen Hammelblut) tritt eine Aufquellung der Blutkörperchen ein, der Rand erscheint breiter und weniger scharf, vielfach von wechselnd starkem Glanz, die Körperchen sind, wie es schon Baumgarten beschrieb, meist zu lockeren Haufen vereinigt (Agglomeration). Bei weiterem Zusatz von Komplement (Meerschweinchenserum) oder bei direkter Einwirkung von aktivem Serum (Fig. 4) ist Quellung der einzelnen Körperchen und die Zusammenballung, die Agglutination ausgesprochen, der Rand zeigt noch deutlicher den Wechsel an Glanz, vielfach sah ich ein oder zwei glänzende Pünktchen in dem Rand auftreten, die kleine Bewegungen ausführten, eine Erscheinung, die auch Raehlmann an seinen offenbar geschädigten Blutkörperchen gesehen zu haben scheint. Sodann beginnt die Lösung mit allmählichem Verblassen des Randes, entsprechend der Diffusion des Hämoglobins, und es bleibt der Schatten zurück als ein blasser Kreis mit optisch leerer Mitte, nur sehen wir in ihr, vorwiegend aber in dem Rand, ganz feine, mehr oder weniger glänzende Pünktchen, die auch im umgebenden Serum in mit der Lösung zunehmender Zahl auftreten (Fig. 5).

Es vermag uns somit die Betrachtung in Dunkelfeldbeleuchtung außer den schon von Baumgarten eingehend beschriebenen Veränderungen, der Quellung der Blutkörperchen, der Agglutination und allmählichen Schattenbildung durch Diffusion des Hämoglobins (die von Baumgarten beschriebenen anfänglichen Schrumpfungen und Stechapfelbildungen kamen in meinen Präparaten infolge der Versuchsanordnung nicht zur Beobachtung), noch weitere Wirkungen des Immunserums zu zeigen: die ungleichmäßige Beleuchtung deutet auf Vorgänge in der Oberfläche, Quellungen, Verdichtungen oder Niederschlagsbildungen, hin und im Blutschatten können wir uns in der Tat von der Anwesenheit feiner, glänzender Niederschlagskörnchen überzeugen, die einer direkten Beobachtung nicht zugänglich sind. Mit dieser Eigentümlichkeit erklärt sich die schon früher festgestellte Tatsache, daß die Blutschatten bei Serumhämolyse leichter zu sehen sind als bei Lösung in Wasser, daher wurde vielfach angenommen, daß im Wasser sich auch die Stromata der Blutkörperchen lösen, während sie im Serum erhalten bleiben, einer Ansicht, der Koeppe durch färberische Darstellung der Wasserstromata entgegentreten konnte.

Die Vorgänge bei der Hämolyse im heterogenen bezw. Immunserum führten Baumgarten zu der Vorstellung, daß die Stromata durch die Bindung der spezifischen Serumbestandteile eine „molekulare Alteration" erfahren, welche ihre Permeabilität verändert und sie so gegen osmotische Einflüsse empfindlicher werden läßt, so daß die in der Quellung zum Ausdruck kommende Steigerung des osmotischen Drucks das Hämoglobin heraustreibt. Auch Koeppe kommt zu dem Schluß, daß bei Serumhämolyse die eiweißartigen Bestandteile der Wand angegriffen werden, und Albrecht erkennt auch außer der Einwirkung auf die lipoiden Substanzen der Oberflächenschicht ein zweites Moment, ein Undichtwerden, vielleicht durch Veränderungen in den Eiweißkörpern, an. Die Beobachtung im Dunkelfeld schließt sich somit ergänzend an die bisherigen Untersuchungen an, indem sie diese Veränderungen in den Blutkörperchen als Niederschlagsbildungen erkennen läßt. Näher darauf einzugehen, möchte ich jedoch heute unterlassen, es müssen die Unter-

suchungen noch fortgesetzt und ergänzt werden, und es soll an anderer Stelle ein ausführlicher Bericht folgen.

Noch besser als an den kleinen Erythrocyten der Säugetiere läßt sich der Bau und Veränderungen der Blutkörperchen, wie wir sie eben verfolgten, im Paraboloid beobachten an den großen kernhaltigen Körperchen der Vögel und Amphibien. Ich will hier nur einige Versuche mit Hühnerblut im Bild vorführen und kurz erläutern. An diesen sehen wir bei Suspension im eigenen Serum die Kerne manchmal nur in zarten Umrissen, meist aber deutlich, viel stärker treten sie in isotonischer Kochsalzlösung hervor. In einem Bilde, das ich wiedergebe (Fig. 6), haben die Körperchen, obwohl im eigenen Serum aufgeschwemmt, wahrscheinlich durch längere intensive Belichtung eine Schädigung erfahren und als Ausdruck davon sehen wir neben ungleichmäßiger Lichtintensität des Randes feinste Spitzen auftreten, gleich denen bei den Kugelstechapfelformen der Hammelerythrocyten; diese Spitzen sind blaß, die stark lichtbrechende Randkontur setzt sich nicht in sie fort, sie zeigen sich somit als feine Ausläufer der Hüllschicht, die an der übrigen Peripherie durch die Ueberstrahlung seitens des eingelagerten Hämoglobins nicht differenziert ist.

Im inaktivierten Hundeserum (Fig. 7) nehmen die Hühnerblutkörperchen eine etwas abgerundete Form an, die Kerne treten noch deutlicher als in isotonischer Kochsalzlösung hervor, aber noch mehr ist dies der Fall im aktiven Hundeserum, das in kurzer Zeit Lösung herbeiführt. Wir können auch hier einen ungleichmäßigen Glanz der Umrandung bemerken, dann allmähliches Abblassen, entsprechend der Diffusion des Hämoglobins aus den teils nur wenig abgerundeten, teils kreisrund gewordenen Blutkörperchen. An den Schatten (Fig. 8), die entweder noch die runde Form behalten oder zur ursprünglichen ovalen zurückkehren, fällt besonders der starke Glanz des aufgequollenen und stets exzentrisch gelagerten Kerns auf, er ist durchsetzt von glänzenden Partikeln, sein Rand unregelmäßig mit kleinen leuchtenden Körnchen. Die Hülle des Schattens ist sehr zart, der übrige Inhalt optisch leer. Es hat sich also an den Hühnerblutkörperchen die Niederschlagsbildung vorwiegend in und um den Kern lokalisiert.

Einen Blick wollen wir zum Vergleich dieser Vorgänge noch werfen auf die Auflösung der Hühnererythrocyten in destilliertem Wasser. Gemäß der alten Stromatheorie war die verbreitete Auffassung der Wirkung des Wassers auf Blutkörperchen, daß dieses von dem stärker salzhaltigen Inhalt der Stromamaschen angezogen werde und durch die Quellung den Farbstoff hinaustreibe, aber nach der Ansicht vieler löste sich auch das Stroma im Wasser auf im Gegensatz zur Serumhämolyse. Demgegenüber betonte vor allem Koeppe entsprechend seiner Ansicht vom bläschenförmigen Bau der Erythrocyten, daß Wasser ein Platzen der Membran infolge Quellung des Inhalts und somit seine Ausstoßung hervorrufe. Koeppe beschreibt auch Einrisse an den als Schatten übrigbleibenden Membranen, und Weidenreich gibt Bilder von dem Vorgang des Platzens und Ausstoßens, aber bei Zusatz von Tannin zu Wasser, durch welches nicht bloß der Inhalt im Moment des Austretens fixiert wird, sondern auch die Hüllschicht erst rigid, quellungsunfähig gemacht werden und ihr Platzen bedingt werden könnte. So hat auch Albrecht sich nicht von einem Platzen durch Wasserimbibition überzeugt, da die Größe der Kugelform vor dem Hämoglobinaustritt in Wasser geringer ist als in hypotonischen Lösungen. Im Dunkelfeld

gelingt es nun, auch die so rasch ablaufenden Vorgänge der Wasserhämolyse zu verfolgen und einzelne Stadien in photographischer Momentaufnahme festzuhalten, die dem Auge kaum bemerkbar sind. Die Hühnererythrocyten nehmen eine runde Form an mit Undeutlichwerden des Kerns und sodann erfolgt an vielen der Austritt des Hämoglobins zweifellos durch Diffusion ohne sichtbare Zerreißung oder Verletzung der Hüllschicht, aber auch eine Rißbildung ist zu beobachten. Es lassen sich auf diese Weise allein meiner Ansicht nach die eigentümlichen Randveränderungen der beiden aneinanderliegenden Blutkörperchen in der Mitte des Bildes erklären (Fig. 11); darüber ist aber auch ein Blutkörperchen gerade im Augenblick des Platzens und Ausstoßens des Inhaltes auf der Platte fixiert worden. Bei der Einstellung des Präparates erschien das gleiche Körperchen noch kreisrund mit glänzendem Rand und nach Beendigung der Aufnahme war nur der Schatten vorhanden, aus dem auch der Kern herausgeschlüpft war. Eine Lücke in der Umrandung des Schattens war in diesem Stadium nicht mehr zu erkennen, aber unser Bild zeigt uns, wie der ganze Inhalt als eine zusammenhängende Masse an umschriebener Stelle austritt und entsprechend dieser die Randkontur verschwunden ist; es muß sich unmittelbar darauf der Inhalt in der umgebenden Flüssigkeit gelöst und die Membranlücke wieder geschlossen haben.

Die Veränderungen der Hühnerblutkörperchen sind aber mit dem Austritt des Hämoglobins nicht erschöpft. Es bleibt der Kern meist innerhalb des blassen, zur ovalen Form zurückkehrenden Randes, zwischen Kern und Rand eine optisch leere Fläche, oft ist auch der Kern ausgestoßen, immer erscheint er gequollen, mit unregelmäßiger Kontur, von leuchtenden Körnchen erfüllt und besetzt. Nach einigen Minuten fällt aber der Kern etwas zusammen und gleichzeitig tritt an irgend einer Stelle des Randes ein äußerst zartes, rundes Bläschen auf, oft auch zwei oder mehrere. Diese Bläschen sind so zart, daß die äußere Umrandung nur bei schärfster Beleuchtung erkannt werden kann, während die innere als halbmondförmige Einkerbung am Kern sich leichter bemerkbar macht (Fig. 12). Es ist dieser Vorgang, der sich nach meinen Vergleichsuntersuchungen bei direkter Beleuchtung gar nicht beobachten läßt, wohl so zu erklären, daß der Kern ebenfalls an den osmotischen Vorgängen, die das Quellen und Platzen der Blutkörperchen veranlassen, teilnimmt und entweder durch allzugroße Steigerung des Innendrucks einen Teil der aufgenommenen Flüssigkeit ausstößt oder aber vielleicht auch nach Schädigung der Kernbestandteile durch das destillierte Wasser (Ausfällungen). Der austretende Inhalt des Kerns reißt Teilchen von der lipoiden Oberflächenschicht mit, die zu der Bläschenbildung führen.

Den Schluß meiner Vorführungen soll noch ein alter und bekannter Versuch bilden, die Einwirkung von 2-proz. Borsäure, durch welche Brücke eine Trennung der beiden von ihm angenommenen Bestandteile des Blutkörperchens, des Oikoids und Zooids, darlegen zu können glaubte. Es soll sich nach ihm das Zooid gegen den Kern zusammenziehen und das Oikoid frei lassen. Bei Dunkelfeldbeleuchtung sieht man von einem Zurückziehen des hämoglobinhaltigen Anteils, dessen Lichtbrechung den Glanz des Randes bedingt, wie wir uns überzeugten, nichts, vielmehr nehmen die ovalen Körperchen eine runde Form an mit vorübergehendem Undeutlichwerden des Kerns. Die Kugel quillt dann noch etwas auf, gleichzeitig beginnt die Kernkontur wieder sichtbar zu werden und immer schärfer und glänzender hervorzutreten, während der Rand seinem Glanz

entsprechend allmählich einbüßt. So entsteht schließlich eine glänzende, runde Kernform inmitten einer blaßumrandeten Scheibe, welche teils kreisrund bleibt, teils zur ovalen Gestalt zurückkehrt. Nach einiger Zeit verliert der Kern rasch seine scharfe, glänzende Umrandung, er wird kleiner, unregelmäßig, schwach glänzend mit leuchtenden Pünktchen im Innern und am Rand und an diesem Kernschatten werden wie im destillierten Wasser wieder feine Bläschen ausgestoßen. Zwei nach wenigen Minuten aufeinanderfolgende Bilder desselben Gesichtsfeldes werden die beschriebenen Vorgänge leicht verfolgen lassen (Fig. 9 und 10); es besteht der Prozeß hauptsächlich in einer Quellung des Kerns, der begierig den Hämoglobininhalt des Blutkörperchens ansaugt, der wohl aber auch zum anderen Teil nach außen diffundiert; so entsteht ein Schatten mit einem hämoglobinhaltigen Kern, schließlich läßt auch dieser seinen Inhalt heraustreten.

Ich habe in möglichster Kürze diese Bilder von roten Blutkörperchen und ihre verschiedenartigen Veränderungen vorüberziehen lassen und hoffe, es ist mir gelungen, zu zeigen, daß sich mit der Dunkelfeldbeleuchtung feine biologische Vorgänge nicht nur ebensogut wie bei gewöhnlicher mikroskopischer Beobachtung verfolgen lassen, sondern daß manche Einzelheiten viel schärfer hervortreten und sich vor allem durch photographische Aufnahme festhalten und demonstrieren lassen, während sie sonst nur dem geübten Mikroskopiker eben erkennbar sind. Eine Verwertung des Gesehenen zu weiteren Folgerungen über den Aufbau der Blutkörperchen und das Wesen der im Voraufgehenden berührten Prozesse würden nur möglich sein unter eingehender Berücksichtigung der einschlägigen Literatur und kritischer Stellungnahme zu den vieldiskutierten Fragen. Immerhin kann ich folgende Schlußsätze schon jetzt aufstellen:

1) Es sprechen die Beobachtungen bei Dunkelfeldbeleuchtung für eine Zusammensetzung der roten Blutkörperchen aus einer bläschenförmigen Hülle und einem homogenen, wesentlich aus Hämoglobin bestehenden Inhalt, der sich aber nicht scharf von der Hüllschicht absondern läßt. Bei kernhaltigen Blutkörperchen ist der Kern darin suspendiert mit feinen protoplasmatischen Verbindungen zum Rand.

2) Die sogenannte Membran der Blutkörperchen besteht aber nicht bloß aus einer besonderen, vielleicht nur lipoiden Schicht, sondern das ganze Protoplasma stellt die semipermeable und durch schädigende Agentien beeinflußbare Hüllschicht dar.

3) Bei der Wasserhämolyse findet teils eine Diffusion des Hämoglobins durch die nicht sichtlich veränderte Hülle statt, teils aber läßt sich ein Platzen mit umschriebenem Ausstoßen des Inhalts beobachten.

4) Der Kern nimmt an den Quellungsvorgängen in Wasser und Borsäure teil und stößt ebenfalls seinen Inhalt aus, wobei seine lipoide Oberfläche Bläschenbildungen hervorbringt.

5) Bei der Serumhämolyse tritt mit Quellungserscheinungen der Randschicht und der Diffusion des Hämoglobins eine Niederschlagsbildung in der Hüllschicht des Blutkörperchens ein. Auch im Kern läßt sich eine solche annehmen.

Diskussion:

Herr v. Baumgarten: Die Beobachtungen des Herrn Dietrich halte ich für sehr interessant und wichtig; sie ergänzen in manchen Punkten

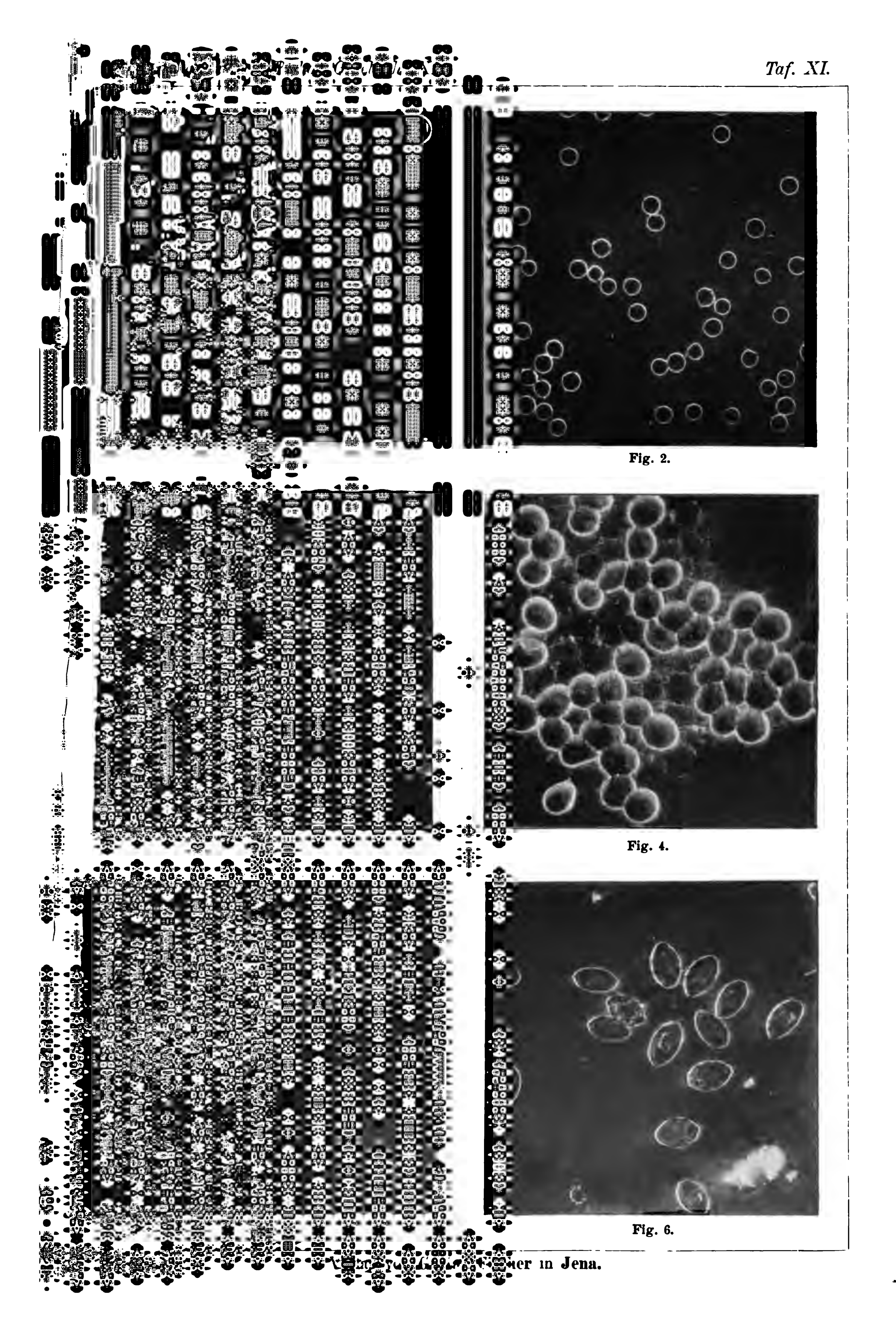


Fig. 2.

Fig. 4.

Fig. 6.

...ner in Jena.

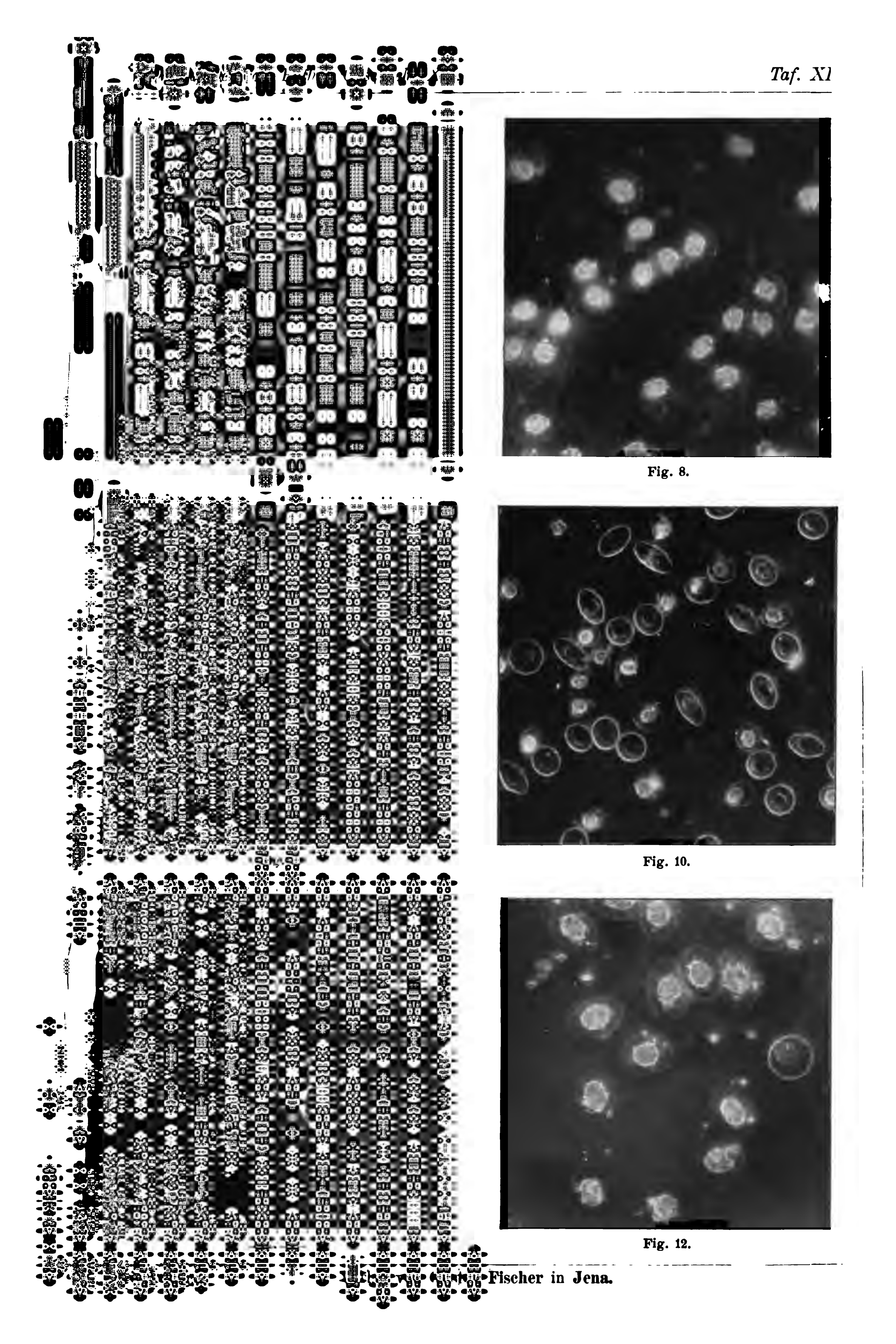


Fig. 8.

Fig. 10.

Fig. 12.

... Fischer in Jena.

die bisherigen Feststellungen, im ganzen bestätigen sie die Angaben, welche Landois und ich über die mikroskopischen Vorgänge bei der Serumhämolyse gemacht haben. Dies gilt auch für das Verhalten der Kerne der Erythrocyten. Wenn auch die Kerne dabei nicht unverändert bleiben, so bleiben ihre Konturen doch deutlich erkennbar erhalten, lösen sich nicht, wie Krompecher angegeben, vollständig auf. Das tun allerdings die Zellkörper auch nicht, so das im Prinzip die Vorgänge an den Kernen mit denen an den Zellkörpern übereinstimmen dürften: Exosmose der flüssigen Bestandteile durch die, durch die spezifischen Hämolysine für sie permeabel gewordene Wand, unter Zurückbleiben der festen Zell- und Kernbestandteile.

Herr Sternberg: Ich habe, wie wohl die meisten von Ihnen, sehr zahlreiche Blutuntersuchungen bei Dunkelfeldbeleuchtung ausgeführt, ganz besonders bei Infektionskrankheiten. Leider ist es bisher nicht gelungen, durch Untersuchung des Blutes bei Dunkelfeldbeleuchtung wesentlich mehr zu finden als bei gewöhnlicher nativer Untersuchung; man sieht in vieler Hinsicht deutlichere Bilder, aber nichts Neues. Nur auf einen Befund (bei Dunkelfeldbeleuchtung) möchte ich bei dieser Gelegenheit hinweisen, d. i. auf den Nachweis eigenartiger, weicher, flottierender Fäden, die Spirochäten vortäuschen können; ich fand diese Gebilde zuerst reichlich im Blut bei Scharlach, dann aber auch im Blut bei allen möglichen Krankheiten; ich glaube, daß es sich dabei um Fibrinbildung handelt.

Herr Simmonds: Die von Herrn Sternberg erwähnten eigentümlichen, oft an Spirochäten erinnernden, aus den Erythrocyten aussprießenden und dann freiwerdenden Fäden sind mir auch bei Dunkelfeldbeleuchtung oft begegnet. Sie sind bereits von Arnold Mitte der neunziger Jahre beschrieben und abgebildet worden.

XXXIV.

Herr M. Löhlein-Leipzig:

Streptothrixpyämie bei primärer Bronchopneumonie.

(Mit Demonstration.)

Die demonstrierten Präparate und Kulturen stammen von einem 32-jährigen Manne, der 4 Wochen vor seinem Tode in klinische Beobachtung gekommen war. Er hatte zunächst vorwiegend Erscheinungen einer Lungenaffektion geboten, die den Verdacht auf Phthisis pulmonum erweckten; während der letzten Lebenstage waren Temperatursteigerungen von septischem Charakter hinzugekommen.

Bei der Sektion (1309, 1907; Dr. Knierim) ergaben sich als Hauptbefund Eiterherde von wechselnder Größe fast in allen Organen: Abscesse mit gelbem bis gelb-grünlichem Eiter fanden sich im Unterhautgewebe, in mehreren Körpermuskeln, im Herzmuskel (mit anschließender Pericarditis fibrino-purulenta), in den Nieren, dem Pankreas, der Leber, der Schilddrüse, dem Gehirn. Den eigentümlichsten Befund

boten die Lungen dar (Demonstration): Die rechte Lunge ist umfangreich, schwer; sie zeigt auf dem Durchschnitt im ganzen eine dunkelrote bis braunrote Farbe des mäßig ödematösen Parenchyms; von dieser Grundfarbe heben sich sehr zahlreiche, unregelmäßig verteilte, zum Teil deutlich um kleine Bronchen angeordnete, kleinste und größere, bis bohnengroße Herdchen von wechselnder, meist aber rundlicher Gestalt durch ihre grau-gelbliche bis intensiv gelbe Farbe stark ab. Manche dieser Herdchen haben eine deutlich körnige Schnittfläche, andere eine mehr homogene; diese letzteren erinnern oft auf das lebhafteste an käsige peribronchitische Herde. Im frischen Zustande war diese Aehnlichkeit so groß, daß der Verdacht entstand, ein Teil der Veränderungen könne tatsächlich tuberkulöser Natur sein. Durch die mikroskopische Untersuchung sowohl als auch namentlich durch dies Ergebnis von Impfungen auf Meerschweinchen wurde nachgewiesen, daß Tuberkulose nicht vorlag. — Die linke Lunge zeigte durchaus gleichartige Herde in geringerer Zahl. — In mehreren großen Aesten der rechten Lungenvenen fanden sich teilweise eiterig zerfallene Thromben.

In Ausstrichen und Schnitten der verschiedenen erkrankten Organe fanden sich massenhafte Streptothrixelemente. Aus dem Blute des rechten Ventrikels und aus dem Eiter verschiedener Abszesse wuchs — fast überall sofort in Reinkultur — eine Streptothrixart, die nach ihren kulturellen Eigenschaften der Str. gedanensis Petruschky nahesteht.

Die primäre Ansiedelung des Pilzes hat, wie man schon nach dem klinischen Verlauf annehmen konnte, offenbar in den Lungen stattgefunden. Für einen anderen Ausgangspunkt des Prozesses ergab sich kein Anhalt. Die Abszesse aller übrigen Organe sind nachweislich embolischer Entstehung, vermittelt durch die Lungenvenenthromben. Die Lungenherde erweisen sich als bronchopneumonische Infiltrate, teilweise mit beginnender Nekrose und Abszedierung. Für die an sich sehr wahrscheinliche Annahme, daß sie die älteste Lokalisation des Prozesses darstellen, spricht übrigens auch das Aussehen der in ihnen nachzuweisenden Streptothrixelemente. Diese erscheinen relativ kurz, plump, bei der Färbung nach Gram stark „gekörnelt“, mit kurzen, oft fast rechtwinkelig abzweigenden Aesten, während die embolischen Herde überwiegend lange, gleichmäßig gefärbte, offenbar jüngere Pilzfäden enthalten.

Zur Demonstration des Falles veranlaßt mich weder die Schwere und Ausbreitung des pyämischen Prozesses, noch auch der Nachweis, daß die primäre Ansiedelung der Streptothrix in den Lungen erfolgt ist. Streptothrixpyämien von gleicher Schwere sind, wenn auch selten, bereits beschrieben worden (Engelhardt und Löhlein, Litten und Levy u. a.). Daß Streptothrixmykosen des Menschen weitaus am häufigsten durch Aspiration entstehen und mit Lungenveränderungen beginnen, ergibt sich aus zahlreichen Angaben der Literatur (Norris und Larkin, Birt und Leishman, Scheele und Petruschky, Horst, Aoyama und Miyamoto u. a.).

Der vorliegende Fall zeichnet sich aber, soweit ich die Literatur übersehe, von den bisher beschriebenen dadurch aus, daß die Lungenveränderungen in besonders frischem Stadium zur Anschauung des Obduzenten kamen, nachdem die früh und sehr heftig ausgebrochene Pyämie rasch zum Tode geführt hatte, während meist (so in den Beobachtungen von Norris und Larkin, Buchholtz, Horst) die eiterige Bronchitis und Bronchopneumonie zu Bronchiektasenbildung einerseits, Zerfall von Lungenparenchym andererseits führt, unter Umständen (Fall von Horst)

noch später zu Gehirnabszessen. Diese Horstsche Beobachtung leitet zu dem bekannten Eppingerschen und zahlreichen analogen Fällen über, in denen Streptothrixabszesse des Gehirns bei Bronchiektasie entstanden sind.

Diskussion:

Herr Albrecht: Ghon und ich haben in Indien einen ähnlichen Fall (vergl. unsere Berichte) beobachtet, der nur etwas älter oder vorgeschrittener aussah, wie Löhleins Fall, sonst sind sie identisch. Auch wir sahen die große Aehnlichkeit mit tuberkulöser Peribronchitis oder Pneumonie. Der entsprechende Streptothrixstamm wird gewiß noch im Wiener pathologischen Institut fortgezüchtet.

XXXV.

Herr Hermann Dürck-München:

Ueber akute knötchenförmige syphilitische Leptomeningitis und über syphilitische Arteriitis der Hirnarterien.

Mit Tafel XIII und XIV.

Die syphilitischen Veränderungen des Zentralnervensystems im allgemeinen und der weichen Gehirnhäute im besonderen sind ein so oftmals und genau beschriebener Gegenstand, daß ich nicht wagen würde, über dieses Thema vor Ihrem Kreise weitere kasuistische Mitteilungen zu machen, wenn ich nicht glaubte, auf eine, wie mir scheint, bisher wenig beachtete Besonderheit des Vorkommens akuter syphilitischer Entzündungen an den weichen Hirnhäuten aufmerksam machen zu dürfen, nämlich die akute knötchenförmige syphilitische Meningitis.

Gewöhnlich erscheint die Syphilis der weichen Hirnhäute als ein diffuses sulziges Infiltrat mit besonderer Bevorzugung der Basis, namentlich der Gegend des Chiasmas und des Infundibulums. Von hier aus greift die Veränderung entlang den Gefäßscheiden auf die nervöse Substanz selbst über, wenn nicht umgekehrt eine Fortleitung von größeren gummösen Herden der Hirnsubstanz her auf die angrenzenden Meningen zustande kommt. Auch in den Lehr- und Handbüchern der pathologischen Anatomie wie in der mir zugänglichen Spezialliteratur, welche sich in den beiden ausgezeichneten Sammelreferaten von Ernst Meyer aus dem Jahre 1898 (Centralblatt f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., Bd. 9) und Herxheimer aus dem Jahre 1907 („Syphilis" in Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse, Bd. 11, 1) in übersichtlicher Weise zusammengestellt findet, konnte ich keine andere Darstellung der in Rede stehenden Erkrankung auffinden.

Ich darf Ihnen daher wohl kurz über einige Befunde berichten, welche ich in den letzten Jahren über diesen Gegenstand erheben konnte.

I. Fall.

Frau E., Artistengattin, 34 Jahre alt, wurde am 30. März 1906 in somnolentem Zustande auf der II. medizinischen Abteilung aufgenommen. Der begleitende Mann gibt

an, daß sie vor 3 Wochen starkes Kopfweh und einen Krampfanfall bekam. Sie war sehr aufgeregt und schrie; es stand ihr Schaum vor dem Munde und sie war bewußtlos. Vor 8 Tagen hatte sie einen Tobsuchtsanfall. Seit 4 Tagen keine Urinentleerung, seit ca. 10 Tagen kein Stuhl. Potus 2 l pro die. 3 Fehlgeburten.

Status: Patientin schwer benommen, reagiert nur selten auf Aufforderungen, wie z. B. „den Mund zu öffnen“. Beide Pupillen sehr weit, ganz reaktionslos. Im Augenhintergrund nichts Abnormes.

Starke Nackensteifigkeit. Keine Reflexe auszulösen. Eine vorgenommene Lumbalpunktion ergibt unter erhöhtem Druck stark getrübte, leicht gelbliche Flüssigkeit von sehr vermehrtem Eiweißgehalt und mit zelligem Sediment (etwa $^3/_4$ Leukocyten, $^1/_4$ Lymphocyten). Keine Mikroorganismen nachweisbar, keine Tuberkelbacillen. Nach 48 Stunden auf Bouillon, Agar und Serumagar nichts gewachsen. Benommenheit nimmt auf die Punktion hin nicht ab.

2. April 06. Patientin liegt gestern und heute ruhig auf dem Rücken, hie und da vor sich hinmurmelnd. Reagiert nicht auf Anrufen. Erneute Lumbalpunktion ergibt unter starkem Druck leicht getrübte Flüssigkeit, in der mikroskopisch und kulturell keine Mikroorganismen nachweisbar. Danach unverändert völlige Benommenheit.

3. April 06. Rechts hinten unten Bronchialatmen. Patientin absolut bewußtlos. Am 4. April 06 morgens Exitus.

Klinische Diagnose: „Meningitis“.

Sektion (Dürck) 6 Stunden nach dem Tode (Sekt.-Journ. 275/06): Schädeldach dick mit breiter Diploe. Harte Hirnhaut sehr gespannt; Innenfläche trocken. Im Längsblutleiter dunkles Cruorgerinnsel. Weiche Häute über der Konvexität stark injiziert; Windungen abgeflacht; Furchen verstrichen. Weiche Häute an der Basis von einer grauen Sulze durchsetzt, besonders über dem Chiasma. In der Gegend über Pons, Infundibulum und Chiasma, sowie dem Gefäßverlauf in der Fossae Sylvii folgend zahlreiche graue Knötchen eingelagert; ebenso an der Austrittsstelle der Vena magna Galeni sehr viele feinste, graue, umschriebene Knötchen. Großhirnsubstanz schneidet sich weich; alle Hirnkammern stark erweitert. Ependym im 4. Ventrikel sehr stark feinkörnig granuliert. Kleinhirn weich, ohne Einlagerungen. Im Bereich des rechten Hinterhauptlappens, 2 cm vom rechten Hinterhauptpol entfernt, findet sich in der Hirnsubstanz ein etwas über haselnußgroßer, unregelmäßig gebauter Knoten, der sich aus konfluierenden, einzelnen, bis hanfkorngroßen, sehr derben Knötchen zusammensetzt. In einigen dieser Knötchen sind noch feine gelbliche käsige, zentrale Einlagerungen erkennbar; ihre Hauptmasse besteht aus einem derben grauweißen, glänzenden Schwielengewebe. In der allernächsten Umgebung mehrere hanfkorngroße, mit klarem Inhalt gefüllte cystische Hohlräume. Der Uebergang des zusammengesetzten Knotens in die Gehirnsubstanz strahlig verlaufend. An der Innenfläche der Dura mater, über dem rechten Hinterhauptlappen, 2 cm rechts neben der großen Hirnsichel ein etwa 1 cm langer und 3—4 mm dicker, graugelblicher, walzenrunder Körper aufgelagert, der sich aus mehreren im Zentrum verkästen Knötchen zusammensetzt.

Unterhalb der Spitze der linken Lunge, in fibröses Gewebe eingebettet, ein kirschkerngroßer, ganz trockener kreidiger Knoten. Sonst in dem sehr fettreichen Körper keine Spur von Tuberkulose.

Diagnose: Alter gummöser Herd im rechten Hinterhauptlappen. Umschriebene gummöse Meningoencephalitis. Akute knötchenhafte, syphilitische Leptomeningitis der Basis.

Mikroskopischer Befund: Die Herde im rechten Hinterhauptlappen zeigen mikroskopisch das gewöhnliche Bild verkäster und fibröser konglomerierter Gummen. Ihre Randpartien sind sehr dicht von Lymphocytenwällen umgeben und von vielen Riesenzellen durchsetzt. An denjenigen Stellen, an welchen die Knoten bis an die Hirnoberfläche heranreichen, sind die weichen Häute diffus von Rundzellen infiltriert, die Gefäßscheiden der in die Hirnoberfläche einstrahlenden Gefäße zeigen gleichfalls starke Rundzelleninfiltration.

Ein eigentümliches Verhalten zeigt der der Dura aufgelagerte Knoten; er stellt ein größeres gestieltes Gumma mit stark verkästem Zentrum und sehr fester fibröser Hülle dar.

Dagegen zeigen die weichen Häute über Pons und Medulla oblongata eine offenbar frischere Auflagerung, welche sich aus zahlreichen dichtstehenden, zum Teil miteinander konfluierenden Zellknötchen aufbaut. Die Knötchen sind im allgemeinen hauptsächlich in der Pia meninx in

unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäße gelagert, bauen sich teilweise nur aus dichten rundlichen Ansammlungen von Lymphocyten, teils auch aus epitheloid gelagerten Fibroblasten auf und zeigen im Inneren alle Stadien der Verkäsung von beginnender Karyorhexis bis zur Ausbildung einer vollkommen kernlosen nekrotischen Innenzone, um welche dann die Epitheloidzellen in der bekannten Radiärstellung angeordnet sind. Riesenzellen fehlen in diesen Herden ganz. Das Vorkommen rein zelliger und schon nekrotischer Herde erklärt den schon makroskopisch zu erhebenden Befund von mehr grauen bis gelblichen Knötchen.

Die Knötchen haben überall die ausgesprochene Neigung, auf die Blutgefäßwandungen überzugreifen, deren Adventitia sehr dicht von Rundzellen durchsetzt ist und deren Media sich gleichfalls häufig von solchen Zellinfiltrationen durchbrochen erweist; ja es hat sogar vielfach den Anschein, als ob die Knötchen von der Adventitialwand der Gefäße ihren Ausgang nehmen.

Die übrigen Gefäße in den Entzündungsgebieten zeigen nur ganz frische Veränderungen ihrer Wandungen, diffuse Infiltration der Adventitia mit mononukleären Lymphocyten und polynukleären Leukocyten. An einzelnen größeren Stämmen, z. B. in der Arteria basilaris, ist auch die Tunica media streckenweise dicht von solchen Zellen durchsetzt, so daß die Muskelkerne kaum noch sichtbar sind. Dagegen lassen sich an der Intima nirgends irgendwelche Wucherungsvorgänge feststellen.

Es finden sich also in diesem Falle an den Gefäßen im allgemeinen dieselben akuten indifferenten Entzündungsprozesse wie bei tuberkulöser Meningitis.

Es hat hier also offenbar von den alten gummösen Herden des Gehirns aus eine terminale Aussaat des Virus bei deren Vorrücken an die Gehirnoberfläche stattgefunden, ähnlich wie wir bei längere Zeit bestehenden Solitärtuberkeln des Gehirns zuletzt eine tuberkulöse Basilarmeningitis durch kontinuierliche Fortsetzung des Prozesses auf die weichen Häute auftreten sehen.

II. Fall.

R., Marie, 22 Jahre, Köchin, ging im Juli 1906 auf der III. medizinischen Abteilung mit frischer Lues zu und wurde dort mit 17 Quecksilberinjektionen behandelt. Am 13. Juni 06 eine gut verlaufende Entbindung. Kind gesund.

Ende September 06 erkrankte Patientin mit sehr starken Kopfschmerzen; auf Stirn, Hals und Rumpf trat ein ziemlich symmetrischer Hautausschlag auf.

Am 20. Okt. 06 Fieber, Exophthalmus, leichtes Doppelsehen und Schwindel beim Aufstehen. Am 1. Nov. 06 spastische Erscheinungen in den Fingern der linken Hand und hochgradige Sprachstörung. Bewußtsein etwas getrübt. Patientin liegt meist auf der rechten Seite mit gebeugten Gliedmaßen, stöhnt hie und da, gähnt manchmal stark. Auf die Frage nach Schmerzen deutet Patientin nach dem Scheitel. Schädel beim Betasten und Beklopfen nirgends schmerzhaft. Beide Augen etwas vorgetrieben und ständig ganz nach rechts gedreht, können in keine andere Stellung gebracht werden. Beim Fixieren rechts horizontaler Nystagmus. Speichelfluß. Die Sprache ist nur ein unverständliches Lallen einzelner Silben. Leichte Nackenstarre, seitliche Beweglichkeit der Halswirbelsäule frei. An der linken Hand Daumen gebeugt, übrige Finger halb gestreckt, in spastischer Haltung. Patellarreflexe etwas gesteigert. Empfindung für Berührung und für Schmerz überall vorhanden.

3. Nov. 06. Lumbalpunktion. Unter ziemlichem Druck entleert sich ein Reagenzglas voll Flüssigkeit, anfangs wasserklar, später leicht getrübt, beim Stehen spärlich Gerinnsel bildend. Im Sediment zahlreiche polymorphkernige Leukocyten, etwas weniger Lymphocyten. Keine Tuberkelbacillen, keine anderen Bakterien. Auf den Zustand hat die Punktion anscheinend keinerlei Einwirkung.

5. Nov. 06. Nimmt weder Nahrung noch Arzenei. Mund meist fest geschlossen. Läßt Stuhl und Urin unter sich gehen. Augäpfel in fast ständiger unkoordinierter Bewegung. Keine ausgesprochene Stauungspapille. Leichte Neuritis optica.

8. Nov. 06. Nackenstarre erheblich gesteigert. Strabismus.

9. Nov. 06. Nacken fast völlig steif. An der Hornhaut beginnende Epithelverluste. Keine Chorioidealtuberkel nachzuweisen.

10. Nov. 06. Exitus.

Klinische Diagnose: „Meningitis (tuberculosa?) Lues".

Sektion (Dürck). Sektionsjournal No. 873/06.

Kleine weibliche Leiche von reduziertem Ernährungszustand.

Dura mater stark gespannt, dunkel durchscheinend; im Längsblutleiter zähe Gerinnselmassen. Weiche Häute über der Konvexität total getrübt, von reichlicher Flüssigkeit durchsetzt, an einzelnen Stellen finden sich bis über hirsekorngroße graue Knötcheneinlagerungen. Bei Herausnahme des Gehirns sammelt sich in den hinteren Schädelgruben reichliche trübe Flüssigkeit. Basale Hirnhäute zeigen dem Gefäßverlauf folgende schwartige, streifenförmige und von einzelnen Knötchen durchsetzte weißliche Verdickungen. Auch über beiden Schläfenlappen finden sich unscharf umschriebene schwartige Einlagerungen. Diese setzen sich nirgends in die Gehirnsubstanz fort. Die Hirnsubstanz stark durchfeuchtet. Graue Rinde an einzelnen Stellen, namentlich im rechten Schläfenlappen, stark injiziert. Seitenkammern sind erweitert. Im Bereich der linken Basis im Streifenhügel ein ca. haselnußgroßer, weißgrauer Erweichungsherd, in der inneren Kapsel mehrere kleinere erweichte Partien. 4. Hirnkammer stark erweitert. Im übrigen im Bereich der basalen Ganglien keine abnormen Einlagerungen. Kleinhirn trocken.

Die Dura mater spinalis erweist sich im Cervikalteil stark schwielig verdickt, hochgradig injiziert und mit den weichen Rückenmarkshäuten sehr innig verlötet, kaum lösbar. An der Innenfläche der Dura zahlreiche gelbliche, schwielige, von Gefäßramifikationen durchzogene Verdickungen.

Anatomische Diagnose: Akute knötchenhafte und schwielige syphilitische Leptomeningitis der Konvexität. Pachymeningitis hypertrophicans cervicalis. Großer weißer Erweichungsherd in der linken Gehirnbasis. Ausgebreitete Aspirationspneumonie.

Leider konnte von diesem Fall zur mikroskopischen Untersuchung nur ein kleines Stückchen von der Konvexität des Gehirns und zwar aus der Gegend des linken Schläfenlappens entnommen werden. Das ganze übrige Gehirn und die Gefäße, zu Demonstrationszwecken makroskopisch benutzt, ging für die genauere Untersuchung verloren.

An den untersuchten Teilen zeigt sich, daß die Meninx arachnoidea eine gleichmäßige Auflockerung und Verdickung erfahren hat, während die makroskopisch sichtbaren Knötchen ausschließlich in der Pia gelegen sind. Die genauere Untersuchung ergibt an der Arachnoidea eine sehr beträchtliche Proliferation des bedeckenden Epithels, starke Auseinanderdrängung der feinen Bindegewebsfasern und bedeutende Vermehrung der Zellen durch Auftreten von zahlreichen ein- und mehrkernigen Fibroblasten; dazwischen finden sich sehr viele Lymphocyten und vereinzelte Leukocyten eingestreut. Die innere Lage der Arachnoidea ist sehr viel zellreicher, indem hier neben den gewucherten jungen Bindegewebszellen dichte Ansammlungen von Lymphocyten und viele Plasmazellen eingelagert sind. Leukocyten sind auch hier nur in ganz geringer Anzahl vorhanden.

Die Knötchen der Pia sind wieder fast ausschließlich in allernächster Nachbarschaft der Gefäße gelagert. Auch sie bestehen aus einem Grundstock von proliferierten, großen jungen Bindegewebszellen mit großen, bläschenförmigen Kernen von Fibroblastentypus und dazwischen und darum gelagerten, massenhaften Lymphocyten. Leukocyten sind hier an der Knötchenbildung gar nicht beteiligt, dagegen finden sich vereinzelt außerordentlich große, lange oder sternförmig verzweigte Zellen, welche ganz von feinsten, gelbbraunen Pigmentkörnchen erfüllt sind, also Chromatophoren, wie sie auch normalerweise in den weichen Hirnhäuten vorkommen. Gerade bei syphilitischen Prozessen der Gehirnhäute und sogar der Gehirnsubstanz selbst beobachtet man aber zuweilen eine außerordentlich starke Vermehrung dieser großen pigmentführenden, oft reich verzweigten Zellen.

Hier haben wir es also offenbar mit einer ganz frischen Aussaat über den Arachnoidealraum und mit dementsprechend sehr junger Knötchenbildung zu tun. Als Quelle für diese akute Dissemination kann wohl in erster Linie die offenbar mehr chronisch verlaufene Pachymeningitis cervicalis in Betracht kommen, welche auch bei mikroskopischer Untersuchung alle Anzeichen von chronischer syphilitischer Entzündung aufweist.

III. Fall.

L., Johann, Handelsmann, 35 Jahre. Eine Krankengeschichte konnte leider nicht aufgefunden werden. Es ist nur bekannt, daß der Mann im Mai 1907 mit ganz frischer Lues auf der III. medizinischen Abteilung zuging und dort behandelt wurde. Die Leiche des sehr stark abgemagerten kleinen Mannes kam am 10. Oktober 1907 mit der klinischen Diagnose „Lues cerebri (?)" im pathologischen Institut zur Obduktion.

Aus dem Sektionsbericht (Dürck) ist folgendes hervorzuheben: Sektionsjournal No. 887/07.

Dura mater ziemlich stark gespannt; Innenfläche trocken; wenige Pacchionische Granulationen. Weiche Häute an der Konvexität glatt und durchsichtig. Die basalen weichen Häute besonders über dem Infundibulum beträchtlich getrübt und fibrös verdickt. Basale Gefäße sind derb, klaffen. Weiche Häute der Fossae Sylvii ebenfalls streifig getrübt. In der rechten Fossa Sylvii der Arterie folgend einige zarte weiße Knötchen. Auch über Pons und Medulla oblongata finden sich zahlreiche Knötchen. Centrum semiovale sehr weich; graue Rinde ziemlich scharf abgesetzt; die wenigen Blutpunkte fließen rasch auseinander. Große Ganglien der rechten Seite zeigen sich gegen links etwas eingesunken, das Ependym bräunlich durchscheinend. 4. Ventrikel etwas erweitert mit stark injizierten Venen am Boden. Rechts unter dem Ependym des Vorderhorns die Substanz eingefallen und stark erweicht.

Diagnose: Akute syphilitische, knötchenhafte Leptomeningitis der Basis. Syphilitische Arteriitis der basalen Gefäße. Kleiner Erweichungsherd unter dem Ependym des rechten Vorderhorns. Eitrige Tonsillitis. Diffuse eitrige Bronchitis. Hypostatische Pneumonie im linken Lungenunterlappen. Narbenbildung in der Pars prostatica der Urethra.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden verschiedene Teile der Basis, des Pons und der Medulla oblongata und die Umgebung der Fossa Sylvii verwendet.

Auch hier sind die Knötchen vorwiegend perivaskulär angeordnet und bauen sich hauptsächlich aus Lymphocytenkonglomeraten auf. Dementsprechend ist die Arachnoidea nur wenig beteiligt, während die gefäßtragende Pia eine außerordentliche Verdickung erfahren hat. Stellenweise lagert sich hier ein Zellknötchen dicht an das andere an, so daß durch deren Konfluieren die schon makroskopisch wahrnehmbaren flächenhaften Infiltrate resultieren, wie es auch bei der tuberkulösen Meningitis ganz gewöhnlich zur Beobachtung kommt. Doch lassen sich bei stärkerer Vergrößerung fast immer noch die von einigen epitheloiden Zellen gebildeten Zentren, manchmal beginnende Verkäsung und Fibrinbeimengung nachweisen (Fig. 1).

Oppenheim nahm bekanntlich an, daß die Gummigeschwulst des Zentralnervensystems ihren Ursprung aus einer diffusen Zellneubildung in den Meningen nehme. Bei den kleinen gummösen Meningealknötchen scheint jedoch im Gegenteil die diffuse Infiltration durch Konfluenz der Knötchen zu entstehen.

Auch in den Fossae Sylvii liegen, den Gefäßen folgend, dichte kugelige Rundzellenanhäufungen im Bereich der Pia, in denen vereinzelt „epitheloide" Zellen nachgewiesen werden können.

Ein besonderes Interesse beanspruchen in diesem Falle jedoch die Gefäße, weil an ihnen alle Frühstadien spezifisch-syphilitischer Erkrankung nachweisbar sind. Zunächst erweisen sich die adventitialen Wandungen aller arteriellen und venösen Meningealgefäße, und zwar sowohl der

größeren wie auch der kleineren und feinsten Zweige dicht von mononukleären Lymphocyten durchsetzt. Zuweilen ragt diese mantelartige Umhüllung auch in die Media hinein, so daß an kleineren Gefäßen nur noch die Elastica interna scharf hervortritt. Neben diesen indifferenten Entzündungsvorgängen finden sich aber solche von unzweifelhaft spezifischem Charakter, nämlich einmal die Bildung von typischen Gummiknötchen in der Gefäßwand und dann die Proliferation des Endothels bezw. der subendothelialen Zellagen unter Bildung von Riesenzellen (Fig. 2—6).

An vielen Stellen finden sich nämlich in der Wand der größeren Arterien der Vertebrales und der Basilaris umschriebene Zellknötchen eingelagert, die sich aus Epitheliodzellen und Rundzellen aber auch aus polynukleären Leukocyten aufbauen und die im Inneren verschiedene Stadien der käsigen Nekrose mit karyorhektischem Kernzerfall zeigen. Ihr Sitz ist meistens ein derartiger im Verhältnis zu den Wandschichten des Gefäßes, daß ihr nekrotisches Zentrum etwa der Media entspricht; jedenfalls ist an dieser Stelle der muskuläre Ring vollständig unterbrochen; die Adventitia ist nur der Sitz der peripheren Rundzelleninfiltration; nach innen reichen die Knötchen bis an die Membrana fenestrata heran, welche an der Berührungsstelle eine eigentümliche Verquellung, Auflösung, Verbreiterung und Auffaserung in mehrere wellige, parallele Lamellen zeigt. Nur an wenigen Stellen ist eine wirkliche Durchbrechung der Elastica interna und somit ein Uebergreifen des gummösen Knotens auf die Intima festzustellen. Die zu beobachtende Auffaserung könnte im Sinne Marchands verwertet werden, welcher die bei der syphilitischen Entarteritis so häufig vorkommende Bildung einer zweiten Elastica interna nach einwärts von der gleich zu besprechenden endarteriitischen Wucherung bekanntlich aus einer Aufsplissung der alten Elastica hervorgehen läßt. Ich möchte aber hier gleich erwähnen, daß ich eine wirkliche Neubildung von jungen elastischen Fasern in der endarteriitischen Zellwucherung unabhängig von der alten zerfaserten Elastica interna zweifellos beobachtet habe und zwar mit Hilfe der Anwendung der neuen Weigertschen Markscheidenfärbung, welche bekanntlich das souveränste Mittel zur exakten Darstellung aller elastischen Fasern ist. Man sieht dabei in den im Lumen neugebildeten Zellen zwischen deren faserigen Ausläufern plumpe wellige im Anfang die Reaktion nur schwach ergebende kurze, elastische Faserelemente auftreten, welche wie riesenhafte Spirochäten aussehen (Fig. 7).

In der nächsten Umgebung der Gefäßwandgummen zeigen sich in der Media sehr zahlreiche einwandernde Leukocyten mit lang ausgezogenen, zuweilen fadenförmigen, birn- oder hantelförmigen Kernen, ganz genau wie wir es bei der akuten tuberkulösen Meningitis an den im Entzündungsgebiet liegenden Arterien sehen.

Nach einwärts von der verbreiterten Elastica interna finden sich sehr häufig sternförmig um ein Gerinnungszentrum herum angeordnete Fibrinbüschel.

Offenbar ganz unabhängig von diesen spezifischen Granulombildungen der Gefäßwand und ihnen rein koordiniert, wie ich ausdrücklich gegenüber der bekannten Anschauung von v. Baumgarten und Köster hervorheben möchte, finden sich die Proliferationsvorgänge an der Intima. Sie kommen auch auf Strecken und in Gebieten vor, welche von den beschriebenen Knötchenbildungen nicht betroffen sind und auch außerhalb von deren reaktiver Entzündungszone liegen.

Es findet sich einwärts von der Elastica interna eine massenhafte Neubildung von Zellen, welche gewöhnlich das ganze Gefäßlumen in etwas unsymmetrischer, exzentrischer Weise umgreift und einengt, und welche bekanntlich schon Heubner genau beschrieben und von einer Wucherung der Endothelzellen abgeleitet hat. Es scheint jedoch, daß das Endothel selbst bei dieser Proliferation nicht so sehr beteiligt ist als vielmehr die sogenannte Langhanssche Zellschicht, welche, zwischen Membrana fenestrata und Endothel gelegen für gewöhnlich bei Arterien vom Kaliber der Vertebrales, Basilaris und Arteriae pro fossa Sylvii kaum noch angedeutet, dagegen bei den größten Arterien, Aorta, Carotiden etc. auch im Normalzustande leicht darstellbar ist.

Bei der durch das Syphilisvirus bedingten Wucherung treten dabei gelegentlich auch Riesenzellen von außerordentlichem Umfang auf, welche ebenfalls schon Heubner gesehen und zuerst beschrieben hat. Sie sind in diesem Fall in allen untersuchten Arterien besonders zahlreich vorhanden. Bisweilen liegen sie neben erhaltenen Endothelzellen, oftmals sitzen sie kappenförmig einer gegen das Lumen vorspringenden Windung der Membrana fenestrata auf; immer aber finden sie sich ausschließlich unmittelbar an der Elastica interna, wenigstens konnte ich sie niemals in der inneren Lage der gegen das Lumen zu proliferierten Zellen nachweisen. Auch diese Riesenzellen scheinen nicht dem Endothel, sondern der Langhansschen Schicht zu entstammen, denn man sieht gelegentlich in Arterien, welche sonst noch gar keine Veränderungen der Innenwand als eben diese Riesenzellbildung zeigen, mehrere solche Exemplare unter dem unveränderten Endothel liegen (Fig. 9).

Im übrigen zeigen diese Zellen, welche die eigentliche „Endarteriitis obliterans“ hervorrufen, spindelförmige oder sternförmige Gestalt. Ihre oftmals sehr großen Protoplasmaausläufer stehen miteinander wie in jedem jugendlichen Bindegewebe in Verbindung, zwischen ihren Leibern befindet sich offenbar eine flüssige Intercellularsubstanz, in welche zahlreiche Lymphocyten, Plasmazellen und vereinzelte eosinophile Leukocyten eingewandert sind. Alle Autoren, welche diese syphilitische Endarteriitis beschrieben, heben gegenüber den atherosklerotischen Prozessen das Fehlen von Verfettung und von Verkalkung hervor.

Ein zusammenhängendes Endothel in solchen Arterienschnitten nachzuweisen, in welchen eine frische endarteriitische Wucherung bereits die ganze Zirkumferenz befallen hatte, ist mir nie gelungen; es scheint vielmehr, daß das Endothel frühzeitig unter den wuchernden Zellen der Langhansschen Schicht untergeht.

Ueberblicken wir noch einmal kurz die Veränderungen, welche den eben besprochenen Fall charakterisieren, so haben wir: Konfluierende Knötchenbildung über der ganzen Basis. Gummöse Granulombildung in der Wand der größeren Arterien und frische proliferative Endarteriitis.

Bei den beiden folgenden Fällen, von denen namentlich der erstere ungemein charakteristisch und lehrreich ist, handelte es sich um hereditär syphilitische Kinder, von denen das eine 13 Monate, das zweite 1 Jahr alt geworden war.

Aus den Krankengeschichten mögen folgende Daten erwähnt sein:

IV. Fall.

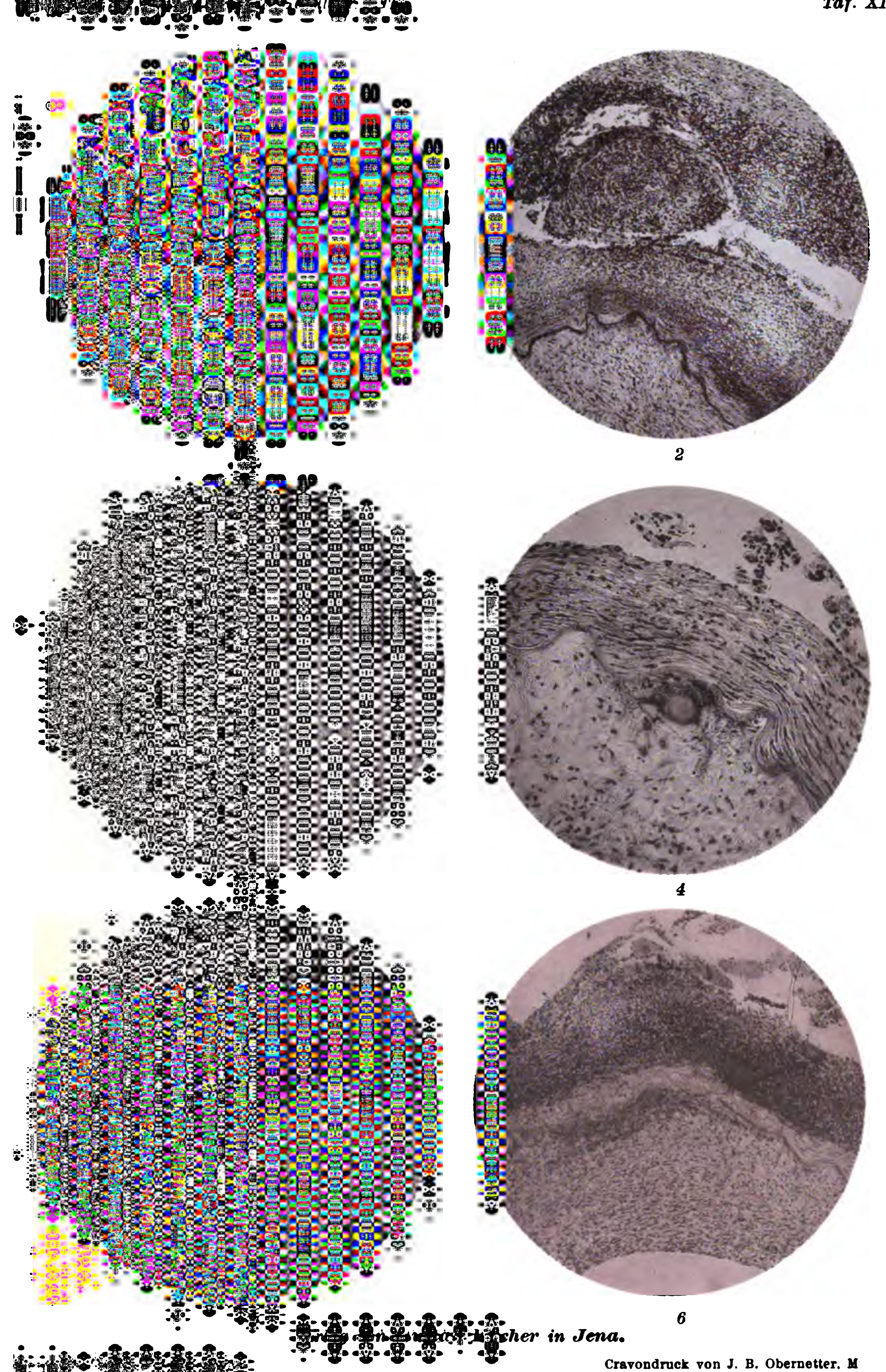
Karl M., 13 Monate alt. In der Universitätskinderklinik aufgenommen am 18. Oktober 1907. Vater gesund. Mutter litt vor 4 Jahren an einer luetischen Ansteckung; eine Kur vor 4 Jahren, eine zweite Kur vor 1 Jahr. 1. Geburt.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Teile entnommen vom Pons, von den Fossae Sylvii, vom Chiasma und vom linken Schläfenlappen.

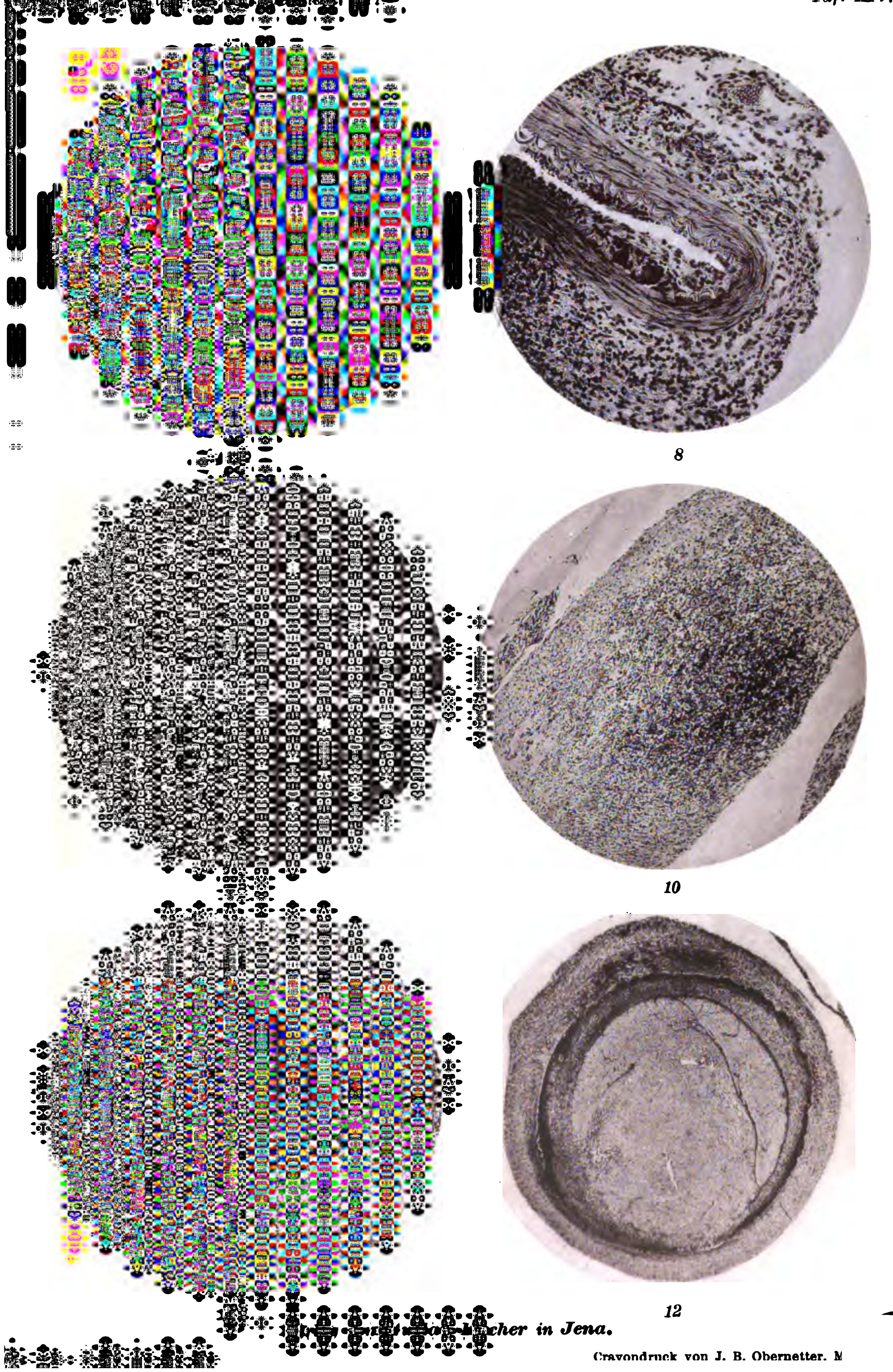
Die Präparate zeigen in bezug auf den Befund an den weichen Häuten mit den Bildern des vorhergehenden Falles eine sehr weitgehende Uebereinstimmung. Die offenbar terminal erfolgte sekundäre Meningokokkeninfektion hat den Befund kaum zu trüben vermocht. Eiterkörperchen sind auch hier kaum vorhanden. Die Arachnoidea ist an den meisten Stellen stark aufgelockert, verdickt, sehr zellreich. An einzelnen Stellen finden sich wiederum aus epithelioiden Zellen und Lymphocyten aufgebaute wohlumschriebene Zellknötchen, welche teilweise im Innern schon vorgeschrittene käsige Nekrose aufweisen. In der Pia sind die Knötchen noch rein rundzellig und fast ausschließlich perivaskulär gelagert. Daneben findet sich hier stellenweise starke, mehr diffuse zellige Infiltration mit lymphocytären Elementen, welche in die Gefäßwände, manchmal bis zu deren Intima, hineindringt. Im übrigen zeigen die Gefäße hier keinerlei spezifische Veränderung, besonders sind die größeren arteriellen Stämme, wie die Vertebrales, die Basilaris und die Arteriae pro fossa Sylvii, völlig intakt; es finden sich in ihrer Wand weder Knötchenbildungen noch Proliferationserscheinungen in der Intima; das Endothel ist überall vollkommen erhalten.

Der Fall stellt eine offenbar sehr frische Form akuter syphilitischer Meningealentzündung dar, bei welchem eine Lokalisation in den Wandungen der größeren Gefäße noch nicht Platz gegriffen hat.

Ueberblicken wir noch einmal kurz die hier angeführten 5 Fälle, so bieten sie alle die gemeinsame Eigentümlichkeit dar, daß die spezifisch syphilitische Entzündung sich hier in Form von umschriebenen Granulomen manifestierte, welche sowohl in der Arachnoidea wie in der Pia, wie auch in der Außenwand größerer Gefäßstämme sich etabliert hatte. Sonstige syphilitische Veränderungen des Zentralnervensystems waren nur in 2 Fällen (I und II) vorhanden, beim ersten Falle ältere gummöse Knotenbildungen im Gehirn, beim zweiten Falle eine relativ frische Pachymeningitis cervicalis. Die Aussaat des syphilitischen Virus über die weichen Meningen dürfte wohl in allen Fällen auf dem Lymphwege, d. h. in den großen lymphatischen Räumen der Gehirnhüllen erfolgt sein. Insofern besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen der tuberkulösen und der syphilitischen knötchenförmigen Leptomeningitis, als erstere sehr häufig nur eine Teilerscheinung allgemeiner hämatogener Knötcheneruption darstellt. Im übrigen aber ist die Uebereinstimmung, wie wir gesehen haben, eine außerordentlich große und weitgehende, wenn auch differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei Berücksichtigung des übrigen anatomischen Befundes und bei genauer histologischer Analyse sich kaum jemals ergeben dürften. In letzter Instanz werden etwa entstehende Zweifel natürlich durch den Nachweis von Bacillen bezw. Spirochäten entschieden werden. Ich bemerke, daß ich den Spirochätennachweis nur in einem Falle, bei Fall IV, dem ersten hereditär luetischen Kinde, und auch hier nur an einem Stück, nämlich dem Infiltrat des Chiasma, versucht habe. Es fanden sich dabei ziemlich zahlreiche Spirochäten zwischen den Rundzellen eingestreut. Von großer diagnostistischer Bedeutung auch für den klinischen Befund scheint auch für diese Form der syphilitischen Meningitis die vorwiegende Beteiligung von lymphocytären Zellelementen an dem Aufbau der Knötchen und Infiltrate sein, wie es für die diffuse schwartige Meningitis luetica schon öfters betont wurde. Von



... in Jena.
Cravondruck von J. B. Obernetter, M



...cher in Jena.

Crayondruck von J. B. Obernetter. M

hervorragendem Interesse erscheint die Mitbeteiligung der Gefäßwandungen an der Erkrankung, welche wir in allen Fällen, wenn auch in recht verschiedener Form und Ausbreitung, nachweisen konnten. So bestand beim I. Fall gar keine Endarteriitis trotz heftiger Infiltration der Adventitia und Media; bei Fall III und IV war es dagegen zu starker Intimawucherung mit Lumenverengung bei gleichzeitiger Peri- und Mesarteriitis gekommen, bei Fall V dagegen ließ sich nur an den kleineren Gefäßen eine bis in die inneren Schichten vordringende infiltrative Periarteriitis ohne jede aktive Mitbeteiligung der Intima erweisen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser kleinen Untersuchungsreihe zusammen, so können wir daraus folgende Schlüsse ziehen:

1) Sowohl bei akquirierter wie bei der Heredosyphilis kommt außer der diffusen chronischen sulzigen oder schwartigen eine akute knötchenförmige Leptomeningitis vor, welche makroskopisch die größte Aehnlichkeit mit der tuberkulösen Meningitis aufweist.

2) Die umschriebenen Knötchen bestehen entweder nur aus perivaskulär angeordneten Rundzellenhaufen oder aus echten, zentral verkäsenden Gummen.

3) Wie die tuberkulöse, so befällt auch die akute, knötchenförmige syphilitische Meningitis vorwiegend die Basis, kann jedoch gelegentlich wie jene auch auf die Konvexität sekundär übergreifen.

4) Die Entstehung und Ausbreitung der akuten knötchenförmigen syphilitischen Leptomeningitis erfolgt ausschließlich auf dem Lymphwege und ist nicht Teilerscheinung allgemeiner Embolisation.

5) Die Knötchen bauen sich außer aus epithelioiden Zellen fast ausschließlich aus Lymphocyten auf.

6) Die Blutgefäße des Entzündungsgebietes sind in allen Fällen mehr oder minder stark befallen.

7) Die Intimawucherung bei der syphilitischen Arteriitis kann unabhängig von der Periarteriitis zustande kommen; sie nimmt ihren Ausgang von der Langhansschen Zellschicht und nicht vom Endothel selbst. Auch die im Bereich der Intima entstehenden Riesenzellen werden von dieser Schicht gebildet.

8) Die Elasticaneubildung bei der syphilitischen Arteriitis kann durch echte Neubildung elastischer Fasern und Differenzierung aus dem gewucherten Intimagewebe erfolgen.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIII und XIV.

Fig. 1. Fall III. Perivaskuläre Knötchenbildung in der Pia vom l. Schläfenlappen.

Fig. 2. Fall III. Perivaskuläre Infiltration an der Basis des Pons. In der Mitte eine kleine piale Arterie, links und rechts davon die Pia von Knötchen durchsetzt, darunter ein Stück der Arteria basilaris.

Fig. 3. Fall III. Arteria basilaris. Periarteriitis, Mesarteriitis und Endarteriitis. In der gewucherten Intima Riesenzellen.

Fig. 4. Fall III. Arteria basilaris. Bildung von Riesenzellen in der Intima, dicht an der Elastica interna.

Fig. 5. Fall III. Arteria basilaris. Gummabildung in Adventitia und Media. Endarteriitische Wucherung. Lumenverengung.

Fig. 6. Fall III. Arteria basilaris. Gummabildung in der Gefäßwand. Auflösung der Elastica.

Fig. 7. Fall III. Arteria basilaris. Neubildung elastischer Fasern in der endarteriitischen Wucherung.

Fig. 8. Fall III. Arteria pro fossa Sylvii. Riesenzellenbildung in der Intima bei sonst intakter Gefäßwand.

Fig. 9. Fall III. Arteria pro fossa Sylvii. Riesenzellenbildung in der Intima, ausgehend von der Langhansschen Zellschicht unter der völlig intakten Endothelleiste.
Fig. 10. Fall IV. Kind, 13 Monate. Zellknötchen in der Arachnoidea.
Fig. 11. Fall IV. Kind, 13 Monate. Verkästes Gummaknötchen in der Arachnoidea.
Fig. 12. Fall IV. Kind, 13 Monate. Arteria basilaris. Gummabildung in der Adventitia, verkäsende Mesarteriitis. Endarteriitische Wucherung.

Diskussion:

Herr v. Baumgarten: Die Tatsache, daß die Riesenzellen unter dem Endothel liegen, ist kein sicherer Beweis dafür, daß sie nicht aus dem ursprünglich vorhandenen und in Wucherung geratenen Endothel hervorgegangen sind. Das wuchernde Endothel setzt eben häufig, wie experimentell nachgewiesen, nach dem Lumen hin ein neues Endothelhäutchen ab.

Herr Lubarsch: Ich kann die Bedenken nicht unterdrücken, ob es sich in dem einen oder anderen der Fälle nicht doch um tuberkulöse Meningitis gehandelt hat. Jedenfalls sind irgendwelche sichere histologische Unterschiede nicht vorhanden; die Arterienveränderungen sind nicht charakteristisch und können sich bei tuberkulöser Meningitis, namentlich wenn sie etwas chronisch verläuft, in genau derselben Weise finden. Ist nach dem übrigen Sektionsbefund Tuberkulose mit Sicherheit ausgeschlossen?

Herr Schmorl: Ich möchte an das anknüpfen, was Herr Lubarsch gesagt hat; ich glaube, bei Tuberkulose kommen sicher genau dieselben Veränderungen vor wie bei Lues, insbesondere findet man bei chronisch verlaufender tuberkulöser Meningitis genau die gleichen Gefäßveränderungen, wie sie bei Lues vorkommen und wie sie von Dürck in seinen Fällen geschildert worden sind. Lues war in den Fällen, die ich im Auge habe, sicher ausgeschlossen. Tuberkelbacillen findet man bei ihnen meist nicht.

Herr Henke: Ich schließe mich für die Fälle von Herrn Dürck den Zweifeln von Herrn Lubarsch und Schmorl an. Ich gebe noch zu erwägen, ob nicht eine Mischinfektion von Syphilis und Tuberkulose möglicherweise vorgelegen hat. Von der Leber hat mein früherer Assistent Herr Dr. Fischer vor kurzem einen solchen Fall (in Virchows Archiv) mitgeteilt.

Herr Simmonds: Auch der Nachweis der Spirochaeta pallida in den Meningen des Kindes ist noch kein Beweis für die syphilitische Natur der Entzündung, da bei der Lues congenita ja in fast allen, auch in den nicht erkrankten Organen, Spirochäten nachweisbar sind. Es wäre also trotz des Spirochätenbefundes in den Meningen nicht ausgeschlossen, daß es sich um eine tuberkulöse Erkrankung der Hornhaut bei einem syphilitischen Kind gehandelt hat.

Herr Versé: Ich möchte bemerken, daß ich in einem Falle von sicherer frischer Syphilis beim Erwachsenen mit vorwiegender Beteiligung der kleinen Piaarterien, an denen die Affektion auch knötchenförmig auftrat und zur Bildung zahlreicher kleiner Aneurysmen geführt hatte, kleine verkäste Knötchen in den weichen Häuten, die makroskopisch nicht so deutlich waren, wie in dem von Herrn Dürck demonstrierten Fall, gesehen habe, wegen des Ueberwiegens der Gefäßveränderungen und der offenbar sekun-

dären Ausbreitung in den Meningen aber diesen Fall als Arteriitis syphilitica beschrieben habe (Ziegler Beitr., Bd. 40, Fall 4). Tuberkulöse Herde fehlten vollkommen.

Herr Albrecht: Ich kann aus meiner Erinnerung über 2 ähnliche Fälle berichten. Sie stammen aus der Zeit, als ich noch Assistent am Wiener pathologisch-anatomischen Institute war, und kamen von der psychiatrischen Station. Beim ersten Falle fanden sich anscheinend typische Veränderungen der tuberkulösen Meningitis mit sulzigem Exsudat und kleinster Knötchenbildung, namentlich an der Basis — ohne jede tuberkulöse Veränderung in anderen Organen. Die Leiche wurde genauest daraufhin durchsucht. Der Fall blieb vollständig unklar. Nach kürzerer Zeit kam ein zweiter Fall, der zur Wahrscheinlichkeitserklärung des ersten führte, ebenfalls von der psychiatrischen Klinik. Bei diesem fand sich typische Pachymeningitis gummosa an einzelnen Stellen, disseminierte Knötchenbildung an Dura und ein ähnliches Bild von Leptomeningitis ebenfalls mit Knötchenbildung. An der syphilitischen Natur des Prozesses konnte kein Zweifel sein, Tuberkulose fehlte auch hier. Was die Spezifität der Gefäßveränderungen betrifft, so habe ich dieselben Erfahrungen wie Lubarsch.

Herr Dürck (Schlußwort): Ich habe die Riesenzellen beobachtet auch in Fällen, in welchen ihre Bildung die einzige Veränderung in der Arterie war. Die vollkommen intakte Endothelleiste zog kontinuierlich über die Riesenzellen hinweg, welche der Elastica interna unmittelbar auflagen.

Bezüglich der Begründung der Diagnose „Syphilis“ bemerke ich, daß von meinen 5 Fällen in 4 Tuberkulose nach dem anatomischen Befund sicher ausgeschlossen werden konnte, während Syphilis anamnestisch nachweisbar war. Bei Fall II und III war die Infektion 4 bezw. 5 Monate dem Tode vorausgegangen. Die betreffenden Patienten waren deswegen in Spitalsbehandlung gewesen.

Es handelt sich hier nicht um chronische, sondern um akute syphilitische Meningitis, was sich aus der Krankengeschichte leicht ersehen läßt.

Herr v. Baumgarten: Aus einer zelligen Matrix wird die Riesenzelle doch immer hervorgegangen sein müssen. Da nun bei jugendlichen Individuen an den Gehirnarterien außer dem Endothel kein zelliges Material auf der Lamina elastica vorhanden ist, so wird doch wohl auch in den von Herrn Dürck erwähnten Fällen die Riesenzelle aus einer oder einigen Endothelzellen entstanden sein müssen.

XXXVI.

Herr V. Ellermann-Kopenhagen:

Experimentelle Leukämie bei Hühnern.

Die Untersuchungen, die ich hier in aller Kürze vorlegen möchte, habe ich gemeinschaftlich mit Herrn O. Bang im bakteriologischen Laboratorium der tierärztlichen Hochschule in Kopenhagen ausgeführt.

Es gibt bei Hühnern eine Krankheit, die als echte Leukämie aufgefaßt werden muß. Man findet nämlich Anschwellung der Milz und der Leber, graurote Färbung des Knochenmarks. Im Blute sind die Leukocyten stark vermehrt. Wir haben z. B. in einem Falle 600000 Leukocyten im Kubikmillimeter gefunden. Die polynukleären Leukocyten sind sparsam, es sind die großen mononukleären, die das Bild beherrschen. Ferner begegnet man abnormen Blutzellen, nämlich großen, granulierten, mononukleären Leukocyten, welche im normalen Blute überhaupt nicht vorkommen. Es handelt sich also nicht um eine einfache Hyperleukocytose, sondern um die typische leukämische Blutveränderung.

Es ist uns nun gelungen, diese Krankheit auf gesunde Tiere zu übertragen, und zwar durch intravenöse Einspritzung von Organemulsion. Es hat sich als gleichgültig erwiesen, ob Milz, Leber oder Knochenmark verwendet würde. Auch Einspritzung von Blut hat positive Resultate ergeben.

Die experimentelle Krankheit ähnelt im großen ganzen der spontanen. Das Krankheitsbild wechselt jedoch in den einzelnen Fällen nicht wenig, indem man bald eine typische Leukämie, bald eine Pseudoleukämie und zuweilen bloß eine Anämie mit Knochenmarkveränderungen erhält.

Die Ueberimpfung von unserem Hauptstamm ist vorläufig in 4 Generationen gelungen, ein zweiter Stamm ist 3mal übertragen worden Bei einem dritten Stamm ist die Ueberimpfung nur 1mal gelungen, wahrscheinlich weil wir in diesem Falle nur wenig Tiere geimpft haben.

Die geimpften Tiere werden nicht alle krank. Wir haben durchschnittlich nur in 50 Proz. der Impfungen positives Resultat gehabt.

Die Krankheit fängt gewöhnlich ca. 2 Monate nach der Impfung an und führt binnen einigen Monaten zum Tode. Der Verlauf ist zuweilen langsamer; in einem einzelnen Falle haben wir sogar eine spontane Heilung beobachtet.

Anatomisch ist die Krankheit gekennzeichnet durch Anhäufung und Wucherung der großen mononukleären Leukocyten in den Kapillaren der Leber, der Milz und des Knochenmarks. Das Vorkommen von sehr zahlreichen Mitosen beweist, daß diese Zellen in den erwähnten Organen gebildet werden. In der Leber sieht man bei der spontanen Krankheit Zellinfiltrate, die durch Hyperplasie des normalen periportalen Gewebes zustande kommen.

Was nun die Aetiologie betrifft, so kommen wesentlich drei Möglichkeiten in Frage, nämlich 1) Intoxikation, 2) Infektion, 3) Geschwulstbildung. Die Annahme einer Intoxikation läßt sich mit der Uebertragbarkeit durch mehrere Generationen nicht gut vereinigen. Die erwähnten Versuche können aber nicht entscheiden, ob Infektion oder Geschwulst-

bildung vorliegt, indem Zellen überführt werden, die im neuen Organismus vielleicht weiterwuchern könnten.

Wir haben deshalb in anderen Versuchen die Zellen ausgeschaltet, um zu sehen, ob die zellfreien Filtrate imstande sind, die Tiere zu infizieren.

Im 1. Versuch wurde die Organemulsion kurz zentrifugiert und darauf durch zwei Schichten Filtrierpapier filtriert. Von 3 geimpften Tieren hat 1 die Krankheit bekommen. Dieser Versuch ist zwar nicht ganz einwandfrei, hat aber zur Wiederholung stark aufgefordert.

Im 2. Versuch wurde die Emulsion in einer großen Zentrifuge sehr kräftig zentrifugiert, die zellfreie Flüssigkeit darauf durch Kerzen aus Infusorienerde filtriert. 5 Tiere wurden geimpft, von denen 3 Leukämie bekamen.

Im 3. Versuche wurde ein ähnliches Filtrat angewandt. Von 5 geimpften Tieren hat vorläufig 1 die Krankheit bekommen. Der Versuch ist noch nicht abgeschlossen.

Endlich haben wir in einem 4. Versuche Berkefeld-Kerzen angewandt. Von den 5 geimpften Tieren ist vorläufig 1 erkrankt mit Anzeichen einer Leukämie im Anfangsstadium.

Ich muß besonders betonen, daß die Impfflüssigkeiten in diesen Versuchen schon vor dem Filtrieren zellfrei waren, und daß wir absichtlich mit weitporigen Kerzen angefangen haben. Die Versuche sind so sorgfältig wie irgend möglich ausgeführt worden. Die Filtrate zeigten sich bei mikroskopischer Untersuchung absolut zellfrei. Die geimpften Tiere wurden gut isoliert gehalten.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß zellfreie Filtrate imstande sind, die Krankheit hervorzurufen.

Die Leukämie kann deshalb als sarkomatöse Entartung der blutbildenden Organe nicht aufgefaßt werden.

Man muß annehmen, daß es sich um eine Infektion handelt, und zwar müssen die Parasiten sehr klein, vielleicht unsichtbar sein, weil sie bei dem kräftigen Zentrifugieren schweben bleiben, und weil sie imstande sind, die Filterkerzen zu passieren.

Diskussion:

Herr Sternberg: Ich möchte fragen: 1. Wie lange Zeit vergeht von der Impfung bis zum Auftreten der Blutveränderung? 2. Wie lange bleiben die erkrankten Tiere am Leben?

Herr Ellermann: Die Blutveränderung trat verschieden lange nach der Impfung auf. Gewöhnlich vergehen ca. 2 Monate; zuweilen kommt die Krankheit schon nach 3—4 Wochen zum Vorschein. Ein einzelnes Tier ist am 21. Tage gestorben. — Was den Verlauf anlangt, so ist zu bemerken, daß die Tiere oft behufs Weiterimpfung getötet wurden. Bei Tieren, die am Leben gelassen wurden, dauerte die Krankheit einige Monate. In einem einzelnen Falle scheint eine Heilung eingetreten zu sein.

Herr Gierke: Ich möchte Herrn Ellermann fragen, ob Uebertragungsversuche nur an Hühnern oder auch an anderen Vogelarten angestellt sind.

Herr Ellermann: Die Uebertragung ist nur auf Hühner gelungen. Bei Tauben und Perlhühnern war das Resultat negativ.

XXXVII.

Herr Walter H. Schultze-Göttingen:

Ueber doppeltbrechende Substanzen in der Lunge des Erwachsenen.

Mit Tafel XV.

Daß doppeltbrechende Substanzen in der Lunge vorkommen, wissen wir schon seit geraumer Zeit. Fand doch Virchow seinen „Markstoff", das „Myelin", dessen doppeltbrechende Eigenschaften Mettenheimer im Jahre 1858 zuerst feststellte, in „kranken Lungenteilen" auf, sind doch die ersten genaueren chemischen Untersuchungen über die doppeltbrechende Substanz an den Myelintropfen des Sputums von Schmidt und Müller vorgenommen worden.

Ueber diese doppeltbrechenden Tröpfchen im Sputum ist von klinischer Seite des öfteren gearbeitet worden. Man fand sie bei Gesunden und Kranken ohne wesentliche Vermehrung bei letzteren und stritt sich eine Zeitlang darüber, ob sie aus der Bronchialschleimhaut oder den Alveolarepithelien stammten. Die alte Ansicht von Buhl und Smidt und Guttmann, daß sich die Myelinkörner in den Alveolarepithelien fänden, konnte Eugen Albrecht durch ihr Auffinden in den Epithelien der normalen Lunge vollständig bestätigen und so die entgegengesetzten Vermutungen Panizzas und Schmidts widerlegen.

Noch einen weiteren, sehr wichtigen Punkt hat man zuerst am Sputummyelin beobachten können, nämlich die Tatsache, daß bei gewissen Behandlungen die doppeltbrechende Substanz auffallend leicht zur Auskristallisation gebracht werden kann. Es finden sich dann an Stelle der Tröpfchen kurze plumpe, leicht geschwungene Nadeln. Dieses Phänomen der Auskristallisation beobachtete Löhlein zuerst an Nebennieren, in denen Kaiserling und Orgler ja bekanntlich als erste die doppeltbrechende Substanz nachwiesen; und Löhlein und Stoerck haben in ihren Untersuchungen über das Protagon der Niere eingehend dieser Erscheinung gedacht. — In Schnittpräparaten der Lunge scheint man dem Myelin in seiner kristallinischen Form keine große Beachtung geschenkt zu haben, wie denn über die Verteilung der doppeltbrechenden Substanz in der Lunge bei krankhaften Zuständen nur wenig bekannt ist.

Buhl erwähnt in seinen bekannten Briefen über die Lungenentzündung, daß besonders bei der von ihm so genannten genuinen desquamativen Pneumonie ein großer Teil der Alveolarepithelien Myelintröpfchen enthalte, Orth spricht in seinem Lehrbuch öfters von einer myelinen Degeneration der Zellen, und auch Beneke beschreibt myelinhaltige Zellen in den Lungenalveolen. Kaiserling und Orgler sagen in ihrer bekannten Arbeit, daß sie den doppeltbrechenden Tropfen im Schleim der Bronchien und deren Epithelzellen in Abstrichpräparaten öfters begegnet seien, daß sie sich bei der fibrinösen Pneumonie sehr

reichlich fänden und weiter in den fettig metamorphosierten Epithelzellen bei chronischen Bronchopneumonien und tuberkulösen Prozessen beobachtet werden können. Daß postmortal Myelin in der Lunge auftritt, hat uns Eugen Albrecht gelehrt, und auch, daß sich die Lunge des Meerschweinchens darin nicht anders verhält als die des Menschen. Alles dies sind nur kurze Hinweise. Nur über die Lunge des Neugeborenen existieren sehr exakte Beobachtungen von Hochheim, die in der Festschrift für Orth niedergelegt sind.

In 24 von 43 Fällen fand H. in fast sämtlichen Alveolen von Neugeborenenlungen dunkle Pfröpfe, die bedingt waren durch eine sonderbare Färbbarkeit des Zelleibes abgestoßener Alveolarepithelien. Bei starker Vergrößerung fand sich das Protoplasma der Zellen angefüllt von zahlreichen dunklen Körnern und feinen, sowie gröberen dunkel konturierten Vakuolen. Häufig war der Kern verdeckt, häufig die Abgrenzung keine scharfe. Die Tröpfchen färbten sich mit Hämatoxylin und zeigten in frischem Zustande Doppelbrechung. Hochheim erwähnt ausdrücklich, daß er einen Kristallisationsprozeß an den Lungen Neugeborener nicht beobachtet habe. Nur in der Lunge eines Neugeborenen, „die er der Freundlichkeit des Herrn Professor Beneke verdankte", fanden sich reichlich Kristallbildungen. Freilich bestand neben starker Myelinbildung auch reichlich Talgaspiration, so daß auch die Talgmassen an der Kristallisation mitbeteiligt gewesen sein mögen.

Meine Beobachtungen beschränken sich auf die Lunge des Erwachsenen. Ich untersuchte Abstrichpräparate und frische Gefrierschnitte im polarisierten Licht und fand in vielen pathologischen Fällen doppeltbrechende Tröpfchen. Es waren aber die Beziehungen der doppeltbrechenden Substanz zu den übrigen Gewebsbestandteilen so schlecht zu erkennen, die Befunde recht inkonstant, daß ich meine Resultate an frischen Präparaten nicht als besonders günstig bezeichnen kann. Es mag dies wohl daran liegen, daß sich die Lunge gerade für frische Gefrierschnitte nur sehr wenig eignet. Ich untersuchte deshalb Gefrierschnitte von vorher in Formol-Müller gehärteten Gewebsstückchen und bettete die Schnitte für gewöhnlich in Glyzerin oder Glyzeringelatine ein. Wenn man die so angefertigten Schnitte eine Zeitlang in destilliertem Wasser oder Kochsalzlösung liegen läßt und dann in Glyzerin untersucht, so zeigt sich, daß an Stelle der doppeltbrechenden Tröpfchen fast überall eine Auskristallisation stattgefunden hat, die es erlaubt, auch im polarisierten Lichte genau die Lagerung der Substanz zu erkennen. Die dabei auftretenden Kristalle geben sehr schöne Doppelbrechung, und man erhält bei gekreuzten Nikols recht zierliche Bilder. Bei weiteren Untersuchungen schien mir sogar diese Methode manche Vorteile zu bieten. Ja es zeigte sich, daß in einer viel größeren Anzahl von Tropfen, als im frischen Präparat Doppelbrechung gezeigt hatten, eine Auskristallisation stattgefunden hatte, so daß die doppeltbrechende Substanz im Formol-Müller-Gefrierschnitt gegenüber dem frischen Schnitt vermehrt war. Daß es sich dabei in allen Fällen um die gleichen Kristalle gehandelt hat, konnte man, abgesehen von der übereinstimmenden Form, gut daran erkennen, daß beim Schmelzen der Nadeln doppeltbrechende Tropfen auch da auftraten, wo vorher keine vorhanden waren. Während des Erwärmens geht übrigens die Doppelbrechung verloren, um beim Erkalten wieder aufzutreten.

Von meinen Befunden möchte ich nur ganz kurz diejenigen erwähnen, wo doppeltbrechende Substanz in größerer Menge aufgefunden

werden konnte, derartig, daß sie im polarisierten Licht bei weitem das mikroskopische Bild beherrschte.

Da zeigte es sich in erster Linie, daß alles das, was man makroskopisch gewöhnlich mit „Verfettung der Alveolarepithelien“ zu bezeichnen pflegt, doppeltbrechende Substanz ist. Besonders in der Nähe von tuberkulösen Kavernen oder Schwielenbildungen sieht man häufig eine gelbweiße Fleckung. Mikroskopisch erkennt man bei schwacher Vergrößerung im polarisierten Lichte, daß alle diese weißen Flecken aus doppeltbrechender Substanz bestehen, die sehr schön in weißem Atlasglanz auf schwarzem Grunde aufleuchtet. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß in den häufig verengten Alveolarräumen, in denen das Alveolarepithel manchmal drüsenartig umgewandelt ist, zahlreiche große Zellen liegen, die mit nadelförmigen Kristallen vollständig beladen sind. Die Spitzen der Kristalle ragen häufig über den Zellleib hervor, der Zellkern ist meist gut erhalten. Die Sudanfärbung nimmt nur ein Teil der Zellen an, die Doppelbrechung wird dabei nur wenig beeinflußt. Mit Osmiumfärbung tritt eine braunschwarze Tingierung ein, die Doppelbrechung geht dabei verloren. Einfache Hämatoxylinfärbung schädigt die Doppelbrechung nur wenig. Ich möchte hier gleich bemerken, daß nicht alle Zellen deutliche Kristallbildung erkennen lassen, einzelne enthalten auch schollenförmige, unregelmäßige Massen, die aber ebenfalls Doppelbrechung zeigen, auch anisotrope Tröpfchen, die nicht zur Auskristallisation gekommen sind, kann man beobachten. Daß Alveolarepithelien außer dieser doppeltbrechenden Substanz noch daneben echte Fettmassen beherbergten, also neben der myelinen Degeneration noch eine fettige Degeneration bestand, konnte ich mit Sicherheit nicht beobachten. Einige Tropfen, die Sudanfärbung angenommen hatten, zeigten deutliche Doppelbrechung. Im Gegensatz dazu enthielten Leukocyten, die sich z. B. am Rande verkäster Tuberkel fanden, niemals doppeltbrechende Substanz, dagegen reichlich mit Sudan gefärbte Tröpfchen. An in Paraffin eingebettetem Material sieht man die bekannten Bilder von mit großen Zellen angefüllten Alveolen. Das mächtig entwickelte Protoplasma dieser ist häufig von schaumiger Struktur, an vielen Stellen kann man auch erkennen, wo vorher die Kristalle gelegen haben. Ich erlaube mir, Ihnen hier Photographien und Diapositive herumzugeben, die von Herrn H a u s m a n n in Göttingen im polarisierten Lichte aufgenommen worden sind. Die Expositionszeit betrug $1\frac{1}{2}$ Stunden. Man kann hier, glaube ich, sehr gut erkennen, wie mächtig die Ablagerung der doppeltbrechenden Substanz ist. Auch die übrige Gewebsstruktur ist sichtbar (Fig. 1).

Während also in diesen Fällen die doppeltbrechende Substanz in Zellen liegt, die sich zu Haufen im Innern der Alveolen finden, so daß man bei gekreuzten Nikols große Massen glänzenden Materials erkennen kann, so präsentiert sie sich in meinem anderen Falle als kreis- oder halbkreisförmige, schlangenartig gewundene, oder kurze, an einzelnen Stellen unterbrochene, glänzende Bänder, so daß im polarisierten Lichte ein prachtvolles, hier und da unterbrochenes Netzwerk aufleuchtet (Fig. 2). Dieses Netzwerk war auch schon makroskopisch am frischen Organ zu sehen. Es handelt sich um bronchopneumonische Herde eines 35 Jahre alten Mannes, der an eiteriger Meningitis infolge Durchbruches eines otitischen Kleinhirnabszesses zugrunde ging. In den pneumonisch infiltrierten Bezirken konnte man eine sehr schöne netzförmige gelbe Zeichnung erkennen. In Abstrichpräparaten fanden sich reichlich doppelt-

brechende Tröpfchen, und in Formolgefrierschnitten kam nun dieses schöne Bild zum Vorschein, wie Sie es hier im polarisierten Lichte photographiert finden (Fig. 2 und Fig. 3). Bei starker Vergrößerung sieht man, daß überall, wo hier Doppelbrechung ist, feine Kristalle liegen, häufig zu Drusen vereinigt. Das Myelin liegt hier nun nicht in den Alveolen. Die Alveolen sind angefüllt mit polymorphkernigen Leukocyten oder desquamierten Zellen, die aber keine Myelinsubstanzen enthalten, das Alveolarepithel ist an einzelnen Stellen drüsenartig umgewandelt, die Alveolarwände sind verdickt, die Kapillaren stark gefüllt, es finden sich reichlich Rundzellenanhäufungen. Hier liegen die Kristalle in den Lymphgefäßen, was man in erster Linie an der eigentümlichen ringförmigen Umlagerung der Substanz um die Blutgefäße herum erkennen kann. Für die Lokalisation in Lymphgefäßen spricht ferner der Umstand, daß an verschiedenen Stellen dicht neben den Kristallen reichlich Kohlepigment abgelagert ist. Auch an Schnitten von in Paraffin eingebettetem Material tritt die eigentümliche Anordnung dieser Herde deutlich hervor, da überall um die Gefäße herum runde und ovoid gestaltete Lücken vorhanden sind, häufig von Kohleteilchen umgeben, die genau den Stellen entsprechen, an denen die Kristalle gelegen haben. Ob die Kristalle hier in Zellen liegen oder nicht, kann ich mit Sicherheit nicht sagen. Die Mehrzahl liegt wohl frei, an einzelnen Stellen kann man Beziehungen zu großen hellen Zellen, den Endothelien, feststellen. Für das Hineingelangen der Myelinsubstanz in die Lymphgefäße gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Einmal könnte das Myelin in den Alveolen durch Zerfall von Zellen, wie in den vorher erwähnten Fällen, entstanden und dann in die Lymphgefäße resorbiert worden sein und dieselben verstopft haben. Zweitens könnte es sich um eine Transformation der Lymphgefäßendothelien handeln, wie man es ja bei chronischen Entzündungen häufiger zu sehen pflegt. Bei einer derartigen Lymphangitis chronica proliferans sind die Lymphgefäße so stark mit Endothelzellen angefüllt, daß man früher diese Veränderung mit „Lymphgefäßkrebs" verwechselt hat. Gehen dann die Endothelzellen eine myeline Degeneration ein, und gehen sie schließlich ganz zugrunde, so könnten unsere Bilder daraus resultieren. Bei der Annahme, daß hier die Substanz in Schollenform in veränderten Lymphgefäßendothelien und frei in Lymphgefäßen abgelagert ist, beständen auch Analogien zu der Lokalisation des Protagons in der Niere. So beschreibt Löhlein bei chronischen Nephritiden eine netzartige Ablagerung der Protagonkristalle in der Zwischensubstanz und ihr Vorkommen in großen Zellen, die er für Lymphgefäßendothelien hält.

Ob die farblosen Kristalle, die Marchand in der Lunge sah, worüber er bei der Tagung in Stuttgart berichtete, mit den hier beschriebenen identisch sind, kann ich nicht sagen. Da sie auch Beziehungen zu Alveolarepithelien hatten, scheint eine ähnliche Entstehung denkbar. Doch stimmt die Beschreibung Marchands mit der meinigen nicht ganz überein.

Ueber die chemische Beschaffenheit der doppeltbrechenden Substanz habe ich Untersuchungen nicht vorgenommen. Die Kristalle im Sputum wurden von Schmidt und Müller bekanntlich als Protagon analysiert, Protagon wurde von Müller und Simon auch aus pneumonisch veränderten Lungen gewonnen. Man könnte deshalb den Schluß ziehen, daß es sich bei der fraglichen Substanz ebenfalls um Protagonsubstanzen handelt. Jedoch lehren neuere Untersuchungen von Panzer, Aschoff und Adami, daß alle diese doppeltbrechenden Substanzen wahrscheinlich

keine einheitliche chemische Zusammensetzung besitzen, sondern Fettsäureester des Cholesterins sind. Solange keine genaueren chemischen Untersuchungen vorliegen, werden wir uns wohl begnügen müssen, sie als fettähnliche Substanzen zu bezeichnen.

Wie weit meine Befunde für die Lehre von der fettigen Degeneration von Wichtigkeit sein könnten, möchte ich bei der Kürze der Zeit nicht näher erörtern. Nur auf einige Punkte möchte ich hinweisen. Erstens war in allen Fällen eine deutliche Beziehung zwischen Auftreten der doppeltbrechenden Substanz und Zellzerfall zu erkennen. Je stärker die Zellen verändert waren, um so reichlicher fand sich das Myelin. Dort, wo der Kern fehlte, waren die Kristalle sehr zahlreich, und wo die Abgrenzung keine deutliche mehr war, fanden sich förmliche Drusen von Kristallen, so daß es ganz den Anschein hatte, als wenn allein die doppeltbrechende Substanz von der Zelle übrig geblieben wäre. Zweitens handelt es sich in beiden Gruppen meiner Fälle um desquamierte Zellen, also Zellen, die mehr oder weniger der Zirkulation entrückt sind. Man kann deshalb wohl kaum annehmen, daß die Substanz mit dem Blute zugeführt ist. Drittens tritt das Myelin in pathologischer Weise in großer Menge in einem Organe, der Lunge, auf, das schon normalerweise davon reichlich enthält. So ist es wohl das Naheliegendste, anzunehmen, daß in diesen Fällen die Substanz nicht mit dem Blut zugeführt wird, sondern an Ort und Stelle in den Zellen und durch Zerfall von Zellen entsteht, also degenerativer Natur ist.

(Demonstration mikroskopischer Präparate an einem Winkelschen Polarisationsmikroskop.)

(Demonstration von Diapositiven.)

Literatur.

Albrecht, E., Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, V, 1902, VI, 1903, VII, 1, 1904.
Aschoff und Adami, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, X, 1906.
Beneke, Zieglers Beiträge, Bd. 23, 1897.
Buhl, Lungenentzündung, Tuberkulose und Schwindsucht. 12 Briefe an einen Freund. München 1872.
Guttmann und Smidt, Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. 3, 1881.
Hochheim, Orth-Festschrift, Berlin 1903.
Kaiserling und Orgler, Virchows Archiv, Bd. 167.
Löhlein, Virchows Archiv, Bd. 180.
Marchand, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, X, 1906.
Müller, Berliner klinische Wochenschrift, 1898.
—, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1902.
Orth, Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie.
Panizza, Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. 28, 1881.
Schmidt, Berliner klinische Wochenschrift, 1898, No. 4.
Simon, Archiv für klinische Medizin, Bd. 70, 1901.
Stoerck, Akademie zu Wien. Mathem.-naturw. Klasse, 1906, Bd. 115, 3.
Virchow, Sein Archiv, Bd. 6.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XV.

Fig. 1. Alveolen mit teils frei, teils in desquamierten Zellen liegender doppeltbrechender Substanz angefüllt; sogenannte „Verfettung von Alveolarepithelien“. 21 ♂. Phthisis pulmonum. 75-fache Vergr. Ungef. Glyzerin. Polarisation. Gekreuzte Nikols.

Fig. 2. Doppeltbrechende Substanz in Schollenform und als Kristallnadeln in den Lymphgefäßen der Lunge. 35 ♂. Chron. Bronchopneumonie, ungefärbt. Glyzeringelatine. 75-fache Vergr. Polarisation. Gekreuzte Nikols. Blut = schwarz.



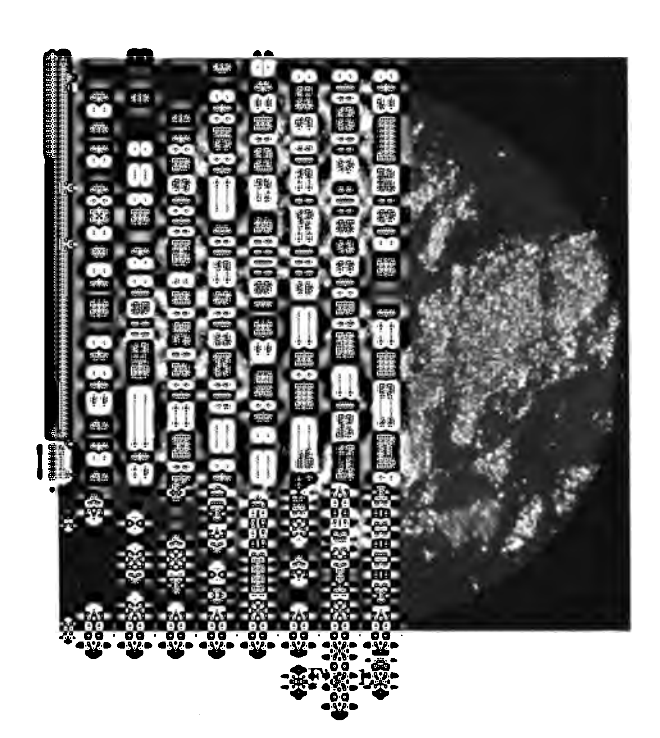
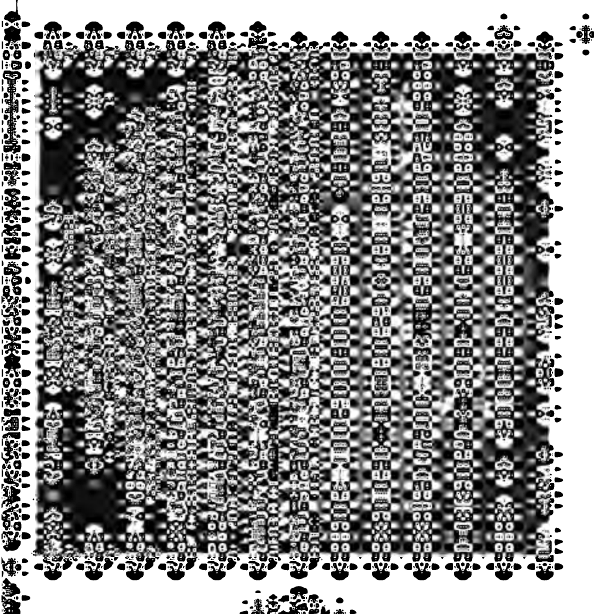


Fig. 1.



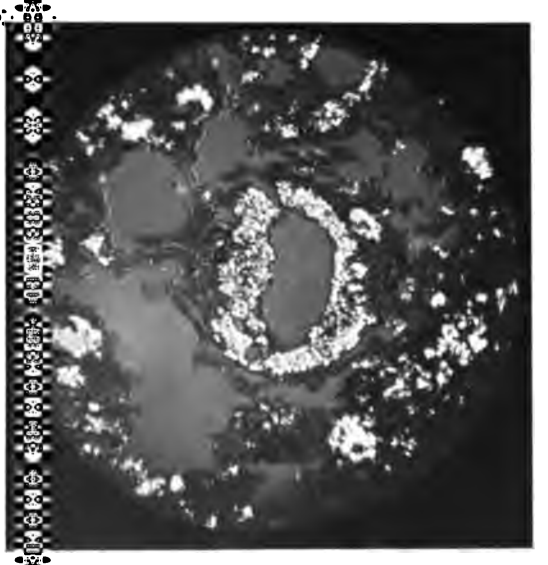


Fig. 3.

...her in Jena.

Fig. 3. Dasselbe in etwas stärkerer Vergrößerung. In der Mitte eine große Vene. Ablagerung der doppeltbrechenden Substanz in den perivaskulären Lymphgefäßen der Lunge sehr deutlich. Polarisation. Gekreuzte Nikols. Hämalaun. Glyzeringelatine.

In allen 3 Photographien tritt die doppeltbrechende Substanz durch ihren weißen Atlasglanz hervor.

Diskussion:

Herr Beneke: Ich möchte auf die Beziehungen der Myelinzellen zu den einfachen Fettkörnchenzellen hinweisen, welche aus der Tatsache hervorgehen, daß aus den letzteren bei einem Aufenthalt in alkalischen Medien allmählich die Myelinzellen hervorgehen. Besonders deutlich sind derartige Uebergänge im Sputum chronischer Bronchitiker im Laufe von einigen Tagen nachzuweisen; ebenso bei wiederholter Untersuchung der Fettkörnchenzellen in den von Herrn Schultze erwähnten Lungeninfiltraten. Ferner habe ich sie ganz regelmäßig bei im sterilen hängenden Bluttropfen wochenlang konservierten überlebenden Leukocyten beobachtet. In diesen treten zunächst nach einigen Tagen deutlich wuchernde Fettröpfchen hervor, und nach einer weiteren Reihe von Tagen sind letztere zu Myelintropfen übergeführt. Das Myelin erscheint als ein physikalischer Quellungszustand, welchem jedes Neutralfett durch die Bildung von Seifenmembranen in alkalischen Lösungen allmählich verfällt.

Herr Löhlein: Die Beobachtungen des Herrn Schultze vom Auftreten massenhafter, großer, heller, mit doppeltbrechender Substanz erfüllter Zellen in den Lymphbahnen der Lunge bestärken mich — gegenüber einem anderweitigen Deutungsversuch von H. Stoerk — in meiner früher geäußerten Vermutung, daß analoge Zellen im Zwischengewebe der Niere auf lymphendotheliale Elemente zurückzuführen sind.

Herr Stoerk: Ich kann die Befunde von Herrn Schultze durchaus bestätigen und möchte insbesondere darauf hinweisen, daß bisweilen die weißliche Färbung der Lymphbahnen, geradezu irreführend für die makroskopische Betrachtung, die Bilder der Neoplasmaerfüllung beispielsweise der subpleuralen und peribronchialen Lymphgefäße vortäuschen kann. Mikroskopisch ist die Uebereinstimmung mit den Bildern der charakteristischen Zellhaufen in der Niere eine vollkommene. Aber auch in den Lungen hatte ich wieder unbedingt, soweit sich das überhaupt aus den Bildern erschließen läßt, den Eindruck, daß die phagocytären oder die mit doppeltbrechender Substanz beladenen Zellen dem Endothel der von den Zellen erfüllten Lymphspalten aufliegen, nicht von diesem abstammen.

Herr Schultze (Schlußwort): Ich möchte nur ganz kurz bemerken, daß ich einer Identifizierung der doppeltbrechenden Substanz mit Neutralfetten nicht zustimmen kann. Auch bei Behandlung mit Alkalien — ich habe die verschiedensten Versuche vorgenommen — gelingt es niemals, ähnliche Auskristallisationen aus echtem Neutralfett, z. B. des Unterhautzellgewebes, hervorzurufen. Höchstens erhält man Fettsäurenadeln, diese unterscheiden sich aber scharf von den hier gefundenen Kristallen.

XXXVIII.

Herr Z i e l e r - Breslau:

Ueber „toxische Tuberkulosen" der Haut (Tuberkulinhautimpfungen nach von Pirquet, Tuberkulide).

Meine Herren! Es ist Ihnen ja bekannt, daß die Frage der sogen. toxischen Tuberkulosen in der Dermatologie seit etwa 2 Jahrzehnten eine große Rolle spielt. Wir kennen eine Reihe von Dermatosen, welche nur bei Kranken beobachtet werden, die an irgend einer Form chronischer Tuberkulose leiden (vorwiegend der Knochen, Drüsen, Gelenke, seltener der Haut oder der Lungen). Man hat nun derartige Erkrankungen als toxische, auf der Wirkung der irgendwo sonst im Körper lokalisierten Tuberkelbacillen beruhend, aufgefaßt, weil es zunächst nicht gelungen ist, ihre bazilläre Entstehung histologisch und bakteriologisch nachzuweisen. Jetzt neigt man mehr dazu, an vereinzelte, wenig virulente oder abgestorbene Bacillen zu denken, weil jene Dermatosen vielfach auf Tuberkulininjektionen lokal reagieren und weil es in einzelnen Fällen gelungen ist, histologisch Bacillen nachzuweisen oder die Veränderungen für Versuchstiere virulent befunden wurden. Allerdings fällt das Impfexperiment auffallend häufig negativ aus. Die Beteiligung von Bacillen an diesen Veränderungen ist natürlich nie auszuschließen, da es sich, wie erwähnt, stets um Kranke handelt, die an irgend einer Form der chronischen Tuberkulose leiden. Wir denken ja auch gar nicht daran, die histologischen Veränderungen der Tuberkulose a l l e i n auf die Wirkung der Bacillenkörper zurückzuführen. Wir nehmen vielmehr an, daß gerade den l ö s l i c h e n Stoffwechselprodukten und Leibessubstanzen hierbei eine wesentliche Bedeutung zukommt, ja wir sind sogar der Meinung, daß diffusible und resorbierbare Stoffe sich im Körper verbreiten und so an weit entfernten Stellen, wo sie gerade günstige Bedingungen vorfinden, Veränderungen hervorrufen können, die wir dann ebenso zur Tuberkulose rechnen müssen, wie das, was der Tuberkelbacillus selbst bewirkt. Histologisch können wir daher bisher Veränderungen, die durch Toxine des Tuberkelbacillus hervorgerufen werden, von denen bacillärer Entstehung nicht unterscheiden.

Diese Frage hat nun in letzter Zeit ein erhöhtes Interesse dadurch gewonnen, daß man bei Tuberkulinhautimpfungen nach v o n P i r q u e t Veränderungen beobachtet hat, die histologisch das Bild der Tuberkulose darbieten. Diese Hautimpfungen werden so vorgenommen, daß auf die gereinigte Haut ein Tropfen konzentrierten (wie in der Mehrzahl unserer Versuche) oder verdünnten Tuberkulins gebracht wird und in diesem Tropfen mit einem Impfbohrer durch leichtes Drehen zwischen den Fingern eine oberflächliche Epidermisverletzung bezw. Eröffnung des Papillarkörpers ohne Blutung bewirkt wird. Nach mehreren Stunden oder häufiger nach 1—3 Tagen entwickelt sich an der Impfstelle eine oft von einem großen entzündlich-ödematösen Hof umgebene Infiltration,

deren Zentrum eine Papel, ein Bläschen oder eine Pustel trägt. Die Impfpapel trocknet allmählich ein, oder es kommt im weiteren Verlauf zu einer zentralen Nekrose. Diese Reaktion kann in wenigen Tagen ablaufen, nicht selten bleibt sie aber Wochen und selbst Monate lang als fühlbarer Knoten bestehen.

Was bisher über diese Dauerreaktionen an histologischen Untersuchungen vorliegt, ist wenig erschöpfend:

Bandler und Kreibich[1]) sowie Doutrelepont[2]) haben wenig charakteristische, höchstens tuberkuloseähnliche Veränderungen beschrieben. Ich selbst[3]) habe dann weit über die Impfstelle hinausreichend im Verlauf der Gefäße aus Epitheloid- und Rundzellen bestehende Tuberkel mit typischen Langhansschen Riesenzellen ohne Verkäsung bis tief in die Subkutis hinein beobachtet. Ueber ähnliche Befunde haben weiter Pick[4]) und Daels[5]) berichtet, doch sind auch die von Daels gegebenen Abbildungen wenig charakteristisch. Ich möchte Ihnen daher eine Reihe von Präparaten und Mikrophotogrammen vorlegen, die in außerordentlich charakteristischer Weise das histologische Bild der Tuberkulose darbieten. Ich habe eine ziemliche Zahl (26) derartiger Dauerreaktionen im Laufe der letzten 6 Monate untersucht, die außer durch altes Kochsches Tuberkulin (A. T.) durch Perlsuchttuberkulin, durch filtrierte Kulturflüssigkeit menschlicher (Vacuumtuberkulin, T. A. O.) und Perlsuchttuberkelbacillen (P. T. O.), sowie durch die Kochsche Bacillenemulsion erzeugt worden waren. Die einzelnen Herde wurden 6 Tage bis 3½ Monate nach der Impfung exzidiert. Die histologischen Veränderungen waren im Beginn wenig charakteristische, doch trat sehr bald eine Bildung von aus Epitheloidzellen bestehenden und von einer Rundzellenzone umgebenen Knötchen hervor. In diesen Knötchen zeigten sich in wechselnder Anzahl Riesenzellen verschiedenster Form, vielfach ganz ausgesprochen von Langhansschen Typus. Ganz besonders bemerkenswert ist, daß diese Veränderungen in den ersten 3—5 Wochen nach der Tiefe und in die Breite zunehmen, so daß die Veränderungen nach allen Richtungen hin ein Gebiet von etwa 1 cm Radius einnehmen. Sehr charakteristisch ist nun meines Erachtens das Auftreten der erwähnten histologisch typischen Tuberkelknötchen im Verlauf der Gefäße, und zwar der Venen, deren Wand vielfach von ihnen aufgelockert und durchwuchert wird, so daß ein teilweiser oder völliger Verschluß der betreffenden Gefäße zustande kommt. Diese Veränderungen finden sich außerordentlich schön und deutlich noch in weiter Entfernung vom Impfstich z. B. in der Tiefe der Subkutis direkt über der Fascie. In der Nähe des Impfstiches sind die Veränderungen, abgesehen von den zahlreichen Langhansschen Riesenzellen, meist weniger charakteristisch, doch besteht hier oft nach Wochen noch eine teilweise Nekrose. In den weiter entfernten Knötchen wurde eine Verkäsung nirgends beobachtet. Diese Veränderungen heilen allmählich, so daß z. B. in zwei Knoten, die 2½ Monate nach der Impfung exzidiert worden sind, der Rest der zentralen Nekrose von einer Kapsel aus konfluierten, aus Epithelioid-

1) Bandler und Kreibich, Deutsche med. Wochenschr. 1907, No. 40.
2) Doutrelepont, Niederrh. Ges. f. Naturkunde u. Medizin 18. Nov. 1907. Deutsche med. Wochenschr. 1908, No. 6.
3) Zieler, Schl. Ges. f. vaterl. Kultur in Breslau. Med. Sekt. 13. Dez. 1907. Allg. med. Zentralztg. 1908, No. 1.
4) Pick, Deutsch. med. Wochenschr., Bd. 5, 1908, No. 8, S. 353 f.
5) Daels, Medizin. Klinik 1908, No. 2.

zellen bestehenden Tuberkeln mit einzelnen Riesenzellen umschlossen ist. Bei dem einen findet sich in der darüber hinwegziehenden straffen bindegewebigen Narbe ein kleiner Riesenzellentuberkel (No. 421, 2), fast wie ein Recidiv in einer Lupusnarbe aussehend. Zum Vergleich zeige ich Ihnen noch eine Reihe von Gefäßveränderungen bei sogenannten Tuberkuliden (Erythema induratum), die histologisch wenig charakteristische Bilder boten, auch im Tierversuch keine Tuberkulose erzeugten, aber auf Tuberkulininjektionen lokal reagierten. Es handelt sich hier aller Wahrscheinlichkeit nach um hämatogen durch vereinzelte oder wenig virulente Bacillen entstandene Tuberkulosen, die auffällig gutartig verlaufen und häufig spontan ausheilen. Hier geht die tuberkulöse Granulationsbildung teils vom Inneren der Gefäße, teils von den Gefäßscheiden aus. Im Gegensatz zu den Tuberkulinhautimpfungen sehen Sie, daß hier die Verkäsung an den erkrankten Gefäßen (Arterien!) nicht fehlt. Es spricht hier eben alles dafür, daß es sich nicht nur um rein toxische Wirkungen handelt, wenn man etwa von der Wirkung abgestorbener Bacillen absieht, die ja ebenfalls eine Verkäsung bewirken können.

Was die theoretische Bedeutung der beschriebenen Veränderungen anlangt, so liegen hier die Verhältnisse nicht so kompliziert, als es zunächst erscheinen könnte, allerdings auch nicht so einfach, als es in manchen Arbeiten der letzten Zeit dargestellt wird. Der Einfachheit halber möchte ich aber, ehe ich auf meine eigenen Ergebnisse eingehe, erst kurz besprechen, was an Untersuchungen hierüber vorliegt. Von Pick und Daels ist angenommen worden, „daß ein Tuberkulin, das von abgetöteten mit unseren gewöhnlichen Mitteln nachweisbaren Tuberkelbacillen oder Tuberkelbacillenteilen frei ist und das lediglich die in Lösung gegangenen Stoffwechselprodukte und Leibessubstanzen der Bacillen enthält, echte tuberkulöse Strukturen nicht zu erzeugen vermag“; daß also nur lebende oder tote färberisch nachweisbare Tuberkelbacillen histologisch tuberkulöse Bildungen erzeugen können. Pick sagt sogar ausdrücklich, daß die Knotenbildung der Dauerreaktion nach Tuberkulinhautimpfungen „stets durch tote, nicht propagationsfähige Bacillen erzeugt“ werde, Daels meint, „daß die Papelbildung der Spätreaktion im Sinne Stadelmanns nur der Ausdruck einer Bacillenleiberwirkung darstellt“. Diese Auffassung scheint mir erheblich zu eng gefaßt zu sein und ist eigentlich schon von Klingmüller vor Jahren widerlegt worden. Gelegentlich der erwähnten Demonstration hatte ich schon darauf hingewiesen, daß für die Entstehung dieser weit über den Impfstich hinausreichenden Dauerreaktionen nur lösliche, diffusionsfähige Stoffe (Toxine im weitesten Sinne) verantwortlich gemacht werden könnten. Erwähnen möchte ich noch, daß wir dauernd mit einem von den Höchster Farbwerken hergestellten alten Kochschen Tuberkulin gearbeitet haben, das mittels Filtration durch Berkefeld-Filter von Bacillen befreit worden ist. Außerdem habe ich mehrfach größere Quantitäten (10 ccm) ununterbrochen 72 bezw. 84 Stunden zentrifugieren lassen, dann wurde der größere Teil der Flüßigkeit (etwa $^{3}/_{4}$) vorsichtig mit der Pipette abgesaugt und durch Reichel-Kerzen filtriert. Die letzten Tropfen, die im Zentrifugiergläschen blieben, wurden nach gründlichem Aufschütteln und Aufrühren mit der Platinöse auf Objektträger ausgestrichen und gefärbt. Es gelang hierbei niemals, trotz sorgfältigsten Suchens, in den Ausstrichen Tuberkelbacillen oder deren Trümmer nachzuweisen, was ohne Schwierigkeiten in anderen Tuberkulinen (Vacuumtuberkulin No. 20 vom 19. Febr.

1908, Perlsuchttuberkulin No. 20 vom 14. Febr. 1908 der Höchster Farbwerke) bei gleicher Behandlung möglich war. Wir haben also sicher mit einem nach den Pickschen Ansprüchen absolut bacillenfreien Tuberkulin gearbeitet, das nach dem Zentrifugieren und nachdem es nochmals durch Tonkerzen filtriert worden war, im klinischen Versuche eher stärkere Reaktionen hervorrief, als das ursprüngliche direkt aus Höchst gelieferte Präparat. Von einer Abschwächung durch die Filtration, wie sie Wolff-Eisner von dem Tuberkulin (Ruete-Enoch) berichtet, das zu den von Pick und Daels untersuchten Reaktionen geführt hatte und das große Mengen toter Bacillen enthielt, war also in unseren Versuchen keine Rede. Nach der Anschauung von Pick und Daels hätte also unser Tuberkulin überhaupt keine tuberkulösen Veränderungen hervorrufen dürfen! Man könnte höchstens den Einwand machen, daß ultramikroskopische Bacillentrümmer von den gewöhnlichen Filtrierkerzen nicht zurückgehalten werden und daß auf diese der tuberkulöse Bau unserer Präparate zurückzuführen sei. Das ist möglich. Solange aber für diesen hypothetischen Einwand Beweise nicht erbracht werden, glaube ich auf eine Widerlegung verzichten zu können. Wie Ihnen die demonstrierten Präparate und Photogramme gezeigt haben, sind die von uns beobachteten Veränderungen erheblich stärker ausgeprägt, als die von Pick und Daels berichteten. Außerdem haben uns vergleichende Versuche mit verschiedenen Tuberkulinen ergeben, daß gerade Hautimpfungen mit der Kochschen Bacillenemulsion (1:10), die doch reichlichste Bacillenmassen enthält, durchaus keine besonders starke Reaktionen hervorriefen. Auch waren hier Riesenzellen nicht besonders häufig, jedenfalls niemals häufiger als bei Hautimpfungen mit dem filtrierten Tuberkulin. Die Menge der Riesenzellen steht bei unseren Impfungen also in gar keinem Verhältnis zur Menge der aufzulösenden Bacillen oder ihrer Trümmer.

Man muß daher annehmen, daß bei der Herstellung des alten Kochschen Tuberkulins reichlichere Bacillenmassen gelöst werden, also Endotoxin frei wird. Die Annahme, daß diese Endotoxine bei der Tuberkulinanwendung, wie das Wolff-Eisner will, erst im Körper (in der Haut usw.) durch bakteriolytische Stoffe gelöst und zur Wirkung gebracht würden, erscheint mir ebenso gezwungen wie überflüssig.

Die allgemeine Bakteriologie lehrt uns ja, daß in alten Kulturen Bacillenleiber in Lösung gehen, also Endotoxin frei wird. Der Gedanke an unsichtbare, ungelöste, aber filtrierbare Bacillensplitter zur Erklärung der Tuberkulinwirkung ist dabei ganz unnötig. Denn sonst dürften die Kulturfiltrate (Vakuumtuberkulin, T. A. O., P. T. O.) nicht histologisch dieselbe Wirkung haben, die sich von der des alten Tuberkulins nur quantitativ unterscheidet. Da es sich im Gegensatz zum alten Tuberkulin bei deren Herstellung nicht um eine Zertrümmerung von Bacillen handelt, so fällt der Einwand weg, daß unsichtbare Splitter die Bakterienfilter passiert haben, in diesen Lösungen vorhanden sein könnten. Wenn diese Filtrate Endotoxine enthalten, die vielleicht die histologische Wirkung bedingen, so müssen sie vor dem Filtrieren gelöst gewesen sein. Die vorhandenen sehr spärlichen Bacillen waren durch das $2^1/_2$-tägige Zentrifugieren und die folgende Filtration durch Reichelkerzen sicher beseitigt. Es kann sich also nur um die Wirkung gelöster im Tuberkulin ent-

haltener Stoffe handeln, die allerdings keine Toxine im engeren Sinne zu sein brauchen und die sehr wohl Endotoxine sein können, denn Endotoxine müssen schon im Tuberkulin in Lösung vorhanden sein. Ob aber nicht auch echte Toxine das histologische Bild der Tuberkulose erzeugen können, was ich hiernach nicht für ausgeschlossen halte, wäre noch zu untersuchen. Da die Endotoxine Nekrose und Verkäsung erzeugen (abgetötete Bacillen usw.), könnte man meinen, daß die vorgeführten Hautveränderungen besonders der Gefäße nicht durch Endotoxine, sondern durch andere gelöste Stoffe bedingt sein müßten. Das scheint mir nicht zwingend, da einmal die zur Wirkung kommende Menge eine ganz außerordentlich geringe ist und auf der anderen Seite die zentrale Nekrose an der Stelle stärkster Konzentration um den Impfstich und die Lockerung und teilweise Zerstörung der Venenwandungen auch ohne Verkäsung immerhin recht erhebliche und im Prinzip wohl gleiche Veränderungen sind.

Daß das histologisch typische Bild der Tuberkulose auch durch andere Stoffe entstehen kann und daß dabei auch ähnliche Gefäßveränderungen auftreten, wie ich sie Ihnen von Tuberkulinhautimpfungen gezeigt habe, mögen Ihnen einige klinisch gleiche Spätreaktionen vorführen, die nach Hautimpfungen mit Karbolwasserextrakten aus der Leber kongenital-syphilitischer Föten entstanden waren [1]). Auch diese Extrakte waren zentrifugiert und durch Tonkerzen filtriert worden, so daß von einer Beteiligung korpuskulärer Elemente wohl keine Rede sein kann. Riesenzellen vom Langhansschen Typus waren hier zwar nicht übermäßig häufig, aber in einzelnen Knötchen auch nicht gerade selten. Auch hier reichten die Veränderungen bis tief in die Subcutis und hatten stellenweise ebenfalls zum teilweisen Verschluß einzelner Venen geführt. Allerdings wich das Bild von dem bei Tuberkulinhautimpfungen nicht unerheblich ab, wenn ich auch deshalb nicht wagen würde, den histologischen Befund differentialdiagnostisch zu verwerten [2]).

Trotzdem nun ähnliche Bilder auch bei Impfungen mit anderen Stoffen (gelöste körperfremde Eiweißsubstanz) entstehen können, diese Reaktion also möglicherweise nichts anderes ist als eine örtliche reaktive Abwehrerscheinung der Haut gegen das eingebrachte Gift, möchte ich doch die vorgeführte Dauerreaktion als spezifisch für (latente) Tuberkulose (seit Jahren geheilter Lupus usw.) ansehen. Denn sie kommen nach unseren Erfahrungen nur bei Tuberkulösen vor. Anscheinend Gesunde ohne jede Spur von nachweisbarer Tuberkulose, aber mit positiven Hautreaktionen nach v. Pirquet haben stets auf subkutane Injektionen alten Kochschen Tuberkulins allgemein oder mit Stichreaktion reagiert. Es kann sich also nicht, wie Stadelmann annimmt, um Gesunde, sondern nur um klinisch Gesunde handeln.

Diskussion:

Herr v. Baumgarten: Ich möchte es doch nicht für ausgeschlossen halten, daß die knötchenförmigen, riesenzellhaltigen Wucherungen durch Bacillentrümmer hervorgerufen sind, da es mir niemals gelungen ist, experimentell durch rein gelöste Substanzen Riesenzellknötchen zu er-

1) Neisser und Meirowsky, Berliner med. Gesellschaft, 4. März 1908.
2) Zieler, Schles. Ges. f. vaterl. Kultur. 4. Medizin. Sektion. 13. März 1908. Allgem. med. Zentralztg., 29. April 1908.

zeugen, sondern nur dann, wenn die Flüssigkeiten korpuskuläre Elemente enthielten.

Herr Zieler: Daß eine histologische Tuberkulose auch durch gelöste Stoffe der Tuberkelbacillen entstehen kann, scheint mir daraus hervorzugehen, daß die Kulturfiltrate, die sicher keine Bacillen enthalten, nach erneuter Filtration ebenso wirken, wie das alte Tuberkulin[1]). An eine „traumatische" Tuberkulose denke ich nicht, weil die Patienten zum Teil auf Injektionen alten Tuberkulins erst bei hohen Dosen reagiert haben.

Herr v. Baumgarten: Auf die Bakteriendichtigkeit der Filter wird kein ganz sicherer Verlaß sein, insbesondere nicht Bakterientrümmern gegenüber. Daß es auch ganze Bakterien gibt, die die dichtesten Bakterienfilter passieren, lehren die neuesten Erfahrungen über die Aetiologie der Schweinepest.

XXXIX.

Herr Beitzke-Berlin:

Ueber lymphogene retrograde Staubmetastasen.

Meine Herren! Die Untersuchungen, über die ich Ihnen bei der Kürze der Zeit nur ganz in Umrissen berichten kann, und die ich später anderweitig noch ausführlich publizieren möchte, sind unternommen mit Rücksicht auf den Weg, den infektiöse Keime im Körper zurücklegen. Namentlich für die Erklärung des Infektionsweges bei der Tuberkulose wird von einigen Autoren immer wieder ein lymphogener retrograder Transport herangezogen, ohne daß wir bisher über einen solchen hinreichende Kenntnis besäßen. Nun ist eine retrograde lymphogene Verschleppung von Keimen unter verschiedenen Bedingungen denkbar. Wenn an irgend einer Stelle bereits eine Infektion Platz gegriffen hat, so ist es ganz klar, daß die Infektion nicht nur den von dort abführenden Lymphgefäßen zu folgen braucht, sondern auch retrograd in den zuführenden Lymphgefäßen weiterschreiten kann, da eine Infektion in der Regel eine schwere lokale Störung der Lymphzirkulation zur Folge hat. Diese Art der retrograden Verschleppung ist allgemein bekannt, sie kommt bei bösartigen Geschwülsten in noch viel ausgedehnterem Maße vor als bei Infektionen; sie ist auch post mortem leicht zu erkennen, denn unter den geschilderten Verhältnissen muß die Infektion notwendigerweise Schritt für Schritt den zurückgelegten Weg bezeichnen. Auf diese Art des retrograden Transports kommt es mir aber nicht an. Meine Fragestellung ist die: Kann unter gewissen physiologischen oder nicht zu weit von der Norm entfernten Bedingungen (z. B. bei Hustenstößen), ohne daß in der betreffenden Gegend eine Störung der Lymphzirkulation besteht, irgendwo eine Umkehr der Lymphströmung stattfindet,

---

1) Zusatz bei der Korrektur: Inzwischen ist es gelungen, auch mit Dialysaten (also echten Lösungen) aus Tuberkulin, Bacillenemulsion und Tuberkelbacillen klinisch und histologisch gleichsinnige Veränderungen zu erzielen.

durch welche eine Verschleppung entgegen dem normalen Lymphstrom bewirkt wird? Nach dem Vorhergesagten ist es klar, daß zum Studium eines eventuellen derartigen Vorganges die künstliche Infektion der Versuchstiere unbrauchbar ist, weil sie alsbald alle möglichen Störungen in der Lymphzirkulation hervorruft. Es kommt also nur das Arbeiten mit indifferenten, in die Lymphe eingebrachten Teilchen, z. B. Farbstoffkörnchen, in Betracht. Hier sind wir aber in der erfreulichen Lage, auf die Benutzung der Laboratoriumstiere, deren Lymphsystem in mancher Hinsicht anders gebaut ist als das des Menschen, überhaupt verzichten zu können, indem wir uns das experimentum naturae zunutze machen, das wir in der Staubinhalation und Staubverschleppung vor uns haben. Die Wege, die der eingeatmete Staub im Körper einschlägt, sind von grundsätzlicher Wichtigkeit für unsere Kenntnis von der Ausbreitung der Infektionen, denn was den Staubkörnchen in dieser Beziehung recht ist, das dürfte den Infektionserregern billig sein. Können wir also in gewissen Fällen eine retrograde lymphogene Verschleppung des Staubes unter den eben besprochenen Bedingungen nachweisen, so müssen wir damit rechnen, daß auch Infektionserreger diesen Weg betreten.

Nun gehen aber gegenwärtig die Ansichten über die Wege, auf denen der eingeatmete Staub im Körper verschleppt wird, noch weit auseinander; nur darüber herrscht Einigkeit, daß der Staub in die Tracheobronchialdrüsen auf dem Lymphwege gelangt. Bezüglich der Staubverschleppung an entferntere Stellen des Körpers hat sich Arnold in seinem klassischen Werke klar und deutlich dahin ausgesprochen, daß der Staub auch beim Menschen mit einer an Gewißheit grenzenden Wahrscheinlichkeit ins Blut und von da aus in entfernte Organe gelangt, und verweist auf die bekannten Untersuchungen Weigerts. In ähnlicher Weise äußern sich in letzter Zeit Askanazy und Ohkubo. Im Gegensatz hierzu hat Weintraud, ein Schüler v. Recklinghausens, bereits im Jahre 1889 für die Verschleppung des Staubes nach den Bauchorganen hin fast ausschließlich den lymphogenen retrograden Transport in Anspruch genommen. Ihm ist in den letzten Jahren Tendeloo sehr nachdrücklich an die Seite getreten, der in geistreicher Weise die physikalischen Bedingungen untersucht, unter denen eine Lymphströmung von der Brust- in die Bauchhöhle möglich sein soll. Nach Lubarsch ist der retrograde lymphogene Staubtransport in die Bauchhöhle der bei weitem häufigste Modus, und Askanazy und Ribbert räumen ihm wenigstens eine Stelle ein.

Für die Entscheidung dieser immerhin wichtigen Frage ist selbstredend eine genaue Kenntnis der normalen Verhältnisse des Lymphgefäßsystems unerläßliche Vorbedingung. Hier beginnen aber schon die Schwierigkeiten, denn auch die großen Lehrbücher und Monographien lassen vielfach im Stich, wenn es sich um Fragen nach dem Zusammenhang der einzelnen Lymphgefäßgebiete untereinander handelt. Es blieb mir daher nichts weiter übrig, als eigene Untersuchungen zu machen, die ich bisher an 20 Leichen neugeborener Kinder ausgeführt habe. Es kam mir zugleich darauf an, festzustellen, ob denn überhaupt unter normalen Bedingungen eine Rückwärtsbewegung der Lymphe möglich ist, was bei der großen Enge der Gefäße und bei der großen Zahl der Klappen nicht ohne weiteres anzunehmen war.

Auf der Skizze, die sich größtenteils auf eigene Untersuchungen stützt, sehen Sie oben rechts am Venenwinkel den Truncus cervicalis

münden, der die Lymphe aus den tiefen Cervikaldrüsen abführt. Kurz vor seiner Mündung gesellen sich dazu Stämme von den oberflächlichen und lateralen Cervikaldrüsen, sowie von der oberen Extremität her, die zum Teil die Supraclaviculardrüsen passieren. Die vom vorderen Mediastinum und aus den Lungen kommende Lymphe geht teils direkt zum Truncus cervicalis, teils zu einer Supraclaviculardrüse, teils steigt sie in einer längs des Nervus laryngeus recurrens neben der Trachea sich aufwärts ziehenden Drüsenkette empor, und zwar bis zum unteren Rande der Schilddrüse, um dann lateral und abwärts zum Truncus oder zu der erwähnten Supraclaviculardrüse zu ziehen. Die Drüsen der Recurrenskette, die sich bis zum Kehlkopf aufwärts erstrecken, bekommen ihre Lymphe also nicht nur aus Kehlkopf, Luftröhre und Schilddrüse, sondern die untersten auch aus der Lunge.

Die hinteren Mediastinaldrüsen sowie die Intercostaldrüsen erhalten ihre Lymphe zum großen Teil von der parietalen Pleura, einige der untersten Mediastinaldrüsen auch aus der Lunge. Ihre Vasa efferentia münden rechts in den Ductus thoracicus; die linksseitigen unteren haben außerdem noch abführende Lymphgefäße, die neben der Wirbelsäule nach abwärts ziehen, um dann etwa in Höhe des XII. Brustwirbels bogenförmig hinter Aorta und Zwerchfellpfeiler zum Ductus thoracicus zu verlaufen. Niemals aber kommunizierten in meinen Versuchen diese noch außerhalb der Bauchhöhle gelegenen Drüsen mit den abdominalen Lymphgefäßen.

Die von der Zwerchfellpleura abführenden Lymphgefäße durchbohren nach Küttner zum großen Teil das Zwerchfell und begeben sich in die Drüsen, die unmittelbar unter dem Zwerchfell, am Stamm der Arteria coeliaca gelegen sind. Damit wären wir zu den abdominalen Lymphdrüsen gelangt, die man in drei Gruppen teilen kann: 1) die cöliacale Gruppe. Sie wird hauptsächlich gebildet durch drei Drüsenketten, eine von der Milz, eine von der Leber und eine vom Magen her kommende, die sich an die entsprechenden Aeste der Arteria coeliaca anschließen und sich an deren Ursprung vereinigen. 2) Die mesenteriale Gruppe. Sie empfängt die Lymphe aus Dünndarm, Coecum, Colon ascendens und transversum, sowie aus dem Pankreas. Ihre Enddrüsen sind um die Wurzel der Arteria mesenterica superior gelagert, stoßen also unmittelbar mit denen der ersten Gruppe zusammen, mit denen sie mehrfach in Verbindung stehen. Ihre Vasa efferentia liefen in meinen Versuchen teils vor, teils hinter der Vena renalis sinistra nach abwärts, um dann vor oder hinter der Aorta, aber stets hinter der unteren Hohlvene nach rechts und dann zum Ductus thoracicus zu ziehen. 3) Die lumbale Gruppe. Es sind dies zahlreiche, vor, hinter und neben den großen Bauchgefäßen gelegene Drüsen. Die vorderen erhalten ihre Lymphe größtenteils vom Colon descendens und den Beckenorganen. Die von den Nieren kommenden Lymphgefäße gehen zu Drüsen, die teils vor, teils neben, teils hinter den großen Gefäßen, etwa in Höhe der Venae renales, manchmal etwas tiefer, gelegen sind. Von hier aus ziehen die Lymphgefäße auf die Rückseite der großen Bauchadern und münden hier teilweise nach Passierung dort gelegener Drüsen in den Ursprung des Ductus thoracicus ein. Ich habe niemals von den abdominalen Drüsen aus intrathorakale Drüsen injizieren können, ebensowenig umgekehrt; nur füllte sich manchmal der Ductus thoracicus eine Strecke weit retrograd, ebenso manchmal einige Seitenäste des Ductus thoracicus, aber immer nur bis zur nächsten Lymphdrüse. Von der Brust zur

Bauchhöhle führt also nur eine einzige direkte Lymphgefäßverbindung, nämlich die von der Pleura diaphragmatica kommenden und zu den Cöliacaldrüsen ziehenden Gefäße. Die Möglichkeit einer lymphogenen retrograden Verschleppung aus der Brust- in die Bauchhöhle wäre also — immer annähernd normale Bedingungen vorausgesetzt — eine sehr geringe, da zwischen den genannten Gebieten nur kapillare Anastomosen bestehen können.

Nach diesen Voruntersuchungen wenden wir uns der Hauptfrage zu, welche Wege der Staub bei seiner Verschleppung im menschlichen Körper einschlägt. Ich stütze mich dabei auf die Untersuchung von 65 Leichen Erwachsener im Alter von 20—88 Jahren. Ich habe die Leichen entweder selbst seziert oder während der durch andere ausgeführten Sektion genau untersucht, weil es nur so möglich ist, die Topographie der einzelnen Lymphdrüsen und damit ihre Zugehörigkeit zu diesem oder jenem Organ richtig zu erkennen. Die Untersuchung erstreckte sich auf alle im vorhergehenden erwähnte Drüsengruppen, sowie auf Milz, Leber und Nieren. Die mikroskopische Untersuchung habe ich nur da unterlassen, wo ich sie ganz sicher entbehren zu können glaubte.

Was zunächst die Supraclaviculardrüsen und die unteren Drüsen der Recurrenskette bis zum unteren Rande der Schilddrüsen hin angeht, so fanden sie sich bei jeder nur einigermaßen ausgesprochenen Lungenanthrakose geschwärzt. Vielfach findet sich die Annahme, daß diese Schwärzung auf retrogradem Wege zustande kommt. Das ist aber keineswegs der Fall, denn die genannten Drüsen sind in den Weg der Lymphe von den Bronchialdrüsen zur Mündung des Truncus cervicalis eingeschaltet. Dagegen fand ich unter meinen 65 Beobachtungen 2mal eine geringe Anthrakose einer unteren tiefen Cervicaldrüse, die wohl durch retrograden Transport der Kohle erklärt werden muß.

Viel mehr als die Drüsen am Halse hat aber von jeher das Verhalten der abdominalen Drüsen interessiert. Ich kann meine Fälle nach den an diesen Drüsen erhobenen Befunden in drei Gruppen einteilen:

1) In keiner abdominalen Lymphdrüse wurde Kohle gefunden; es sind das nur 3 von meinen 65 Fällen.

2) Es fand sich Kohle in einer, seltener in mehreren an der Arteria coeliaca gelegenen Drüsen, manchmal auch noch in einigen Drüsen hinter den Zwerchfellpfeilern, vor oder dicht neben dem X.—XII. Brustwirbel; es ist dies die Hauptmasse meiner Fälle, nämlich 43. Auch hier handelt es sich nicht um retrograden Transport, da die genannten Drüsen normalerweise Lymphe aus der Brusthöhle erhalten, wie Sie an den demonstrierten Präparaten ersehen. Endlich

3) fand ich in 19 Fällen Kohlepigment in wechselnder Menge folgendermaßen verteilt: in den unter 2) erwähnten Drüsen, in der Milz, in der Leber (ausgenommen in 4 Fällen), in den regionären Lymphdrüsen beider Organe und in den Lymphdrüsen der Niere; in der Niere selbst habe ich trotz wiederholten Suchens Kohle nicht gefunden, auch nicht in den mesenterialen, den untersten lumbalen und den Inguinaldrüsen. Diese Verteilung weist schon allein sehr eindringlich auf eine h ä m a t o g e n e Verschleppung der Kohle hin. Ein retrograder lymphogener Transport läßt sich andererseits mit ziemlicher Sicherheit ausschließen. Wie erwähnt, ist ein solcher in die hier befallenen Drüsengebiete hinein unter normalen Verhältnissen nicht möglich. Nun wird aber von den Anhängern der lymphogenen retrograden Metastase behauptet, bei sehr starker Anthrakose würden die intrathorakalen Lymphdrüsen unwegsam und die Lymphe müßte

sich neue Bahnen, etwa nach der Bauchhöhle hin, suchen. Die Beobachtungen bei akuten Entzündungen, bei Tuberkulose und namentlich bei malignen Geschwülsten lehren uns nun, daß die hinter und neben der Aorta gelegenen abdominalen Drüsen retrograd von der Brusthöhle aus erkranken können. Eine retrograde Staubverschleppung in diese — die retro- und juxtaaortalen — Drüsen würde wohl denkbar sein, wenn die thorakalen Lymphdrüsen schwer anthrakotisch und sklerotisch würden. Allein ich habe, wie gesagt, immer nur in den renalen, portalen und linealen, sowie in ein oder zwei subdiaphragmatischen Drüsen Kohle gefunden, in den übrigen abdominalen niemals, und diese Verteilung der Kohle fand sich auch in Fällen, wo die intrathorakalen Drüsen noch weich, keineswegs sklerotisch und damit etwa unwegsam waren. Wenn wirklich ein retrograder lymphogener Transport in die Drüsen der cöliakalen Gruppe vorläge, warum geht dann die Kohle nur in die von Milz und Leber kommenden Drüsenketten, nicht auch in die zur selbigen Gruppe gehörige Kette an der kleinen Kurvatur des Magens? Warum läßt die Kohle die mesenteriale Drüsengruppe, die doch mit der cöliakalen in mehrfacher Verbindung steht, unbehelligt und siedelt sich erst wieder in den regionären Drüsen der Nieren an? Noch einige andere, von den Anhängern des lymphogenen retrograden Transportes gemachte Einwände lasse ich hier wegen der Kürze der Zeit unerörtert, zumal sie erst in letzter Zeit von Askanazy widerlegt worden sind. Ich fasse also meine Untersuchungsresultate dahin zusammen: Eine lymphogene retrograde Verschleppung von Kohlepigment kommt nur selten und nur in beschränktem Umfange vor. Der häufige Befund von Kohle in einer cöliakalen und in Lymphdrüsen hinter den Zwerchfellpfeilern oberhalb der Lendenwirbel beruht nicht auf retrogradem Transport, sondern auf Verschleppung mit dem Lymphstrom. Kohle in den regionären Lymphdrüsen von Milz, Leber und Nieren ist stets durch hämatogene Verschleppung in diese Organe und damit in deren Lymphdrüsen gelangt.

Wenn wir für die Verbreitungsweise infektiöser Krankheiten hieraus einen Schluß ableiten wollen, so ist es der: Ein retrogrades Fortschreiten auf dem Lymphwege ist nur da anzunehmen, wo die rückwärtige Verbreitung der Infektion Schritt für Schritt an der Erkrankung der betreffenden Lymphdrüsen zu verfolgen ist. Haben wir aber z. B. bei vorhandener Lungentuberkulose eine isolierte Erkrankung eines Bauchorganes mit einer zugehörigen Lymphdrüse, etwa der Niere oder des Hodens, so kann die Infektion nicht, wie Tendeloo anzunehmen scheint, retrograd auf dem Lymphwege zustande gekommen sein, sondern nur durch Infektion von den abführenden Schleimhautkanälen aus, oder — und das dürfte am häufigsten der Fall sein — durch das Blut.

Diskussion:

Herr Lubarsch: Ich halte die Untersuchungen von Herrn Beitzke für sehr verdienstvoll, kann mich aber doch nicht seinen Schlüssen ganz anschließen. Schon das Fehlen des Pigments im Knochenmark bei hämatogener Anthrakose ist auffallend. Dann aber sind doch die Fälle von isolierter periportaler Lymphknotenanthrakose bei Freisein der Leber ohne Hilfshypothesen anders als durch retrograden Lymphtransport nicht gut zu erklären. Ich habe solche Fälle schon bei Kindern von ca. 6 Monaten gesehen. Dann gibt es auch Fälle, wo die ganze Kette der retroperitonealen Lymphknoten bis ins Becken anthrakotisch induriert ist.

Herr Beitzke: Ich möchte zunächst Herrn Lubarsch fragen, ob er in den Fällen, wo er die Portaldrüsen anthrakotisch fand, ohne Kohle in der Leber, auch mikroskopisch die Drüsen untersucht hat; man ist da ohne Mikroskop vor Irrtümern nicht sicher.

In der hier besprochenen Serie habe ich im Knochenmark keine Kohle gefunden, jedoch bei früheren Gelegenheiten mehrfach, allerdings immer nur in sehr schweren Fällen. In der Leber war unter den 19 Fällen von Anthrakose der Bauchorgane nur 4mal keine Kohle.

Herr Lubarsch: Zunächst die Frage: Wie hat sich das Knochenmark in diesen Fällen verhalten und haben Sie nicht öfter Fälle gesehen, in denen zwar die periportalen Lymphknoten anthrakotisch waren, die Leber aber völlig frei erschien?

Herr Beitzke: Ich muß doch meine Argumente für schlagender halten als die des Herrn Lubarsch. Ich bemerke nochmals, daß ich in allen erwähnten 19 Fällen von Anthrakose der Bauchorgane Kohle in den regionären Drüsen der Niere fand, was nicht auf retrograde lymphogene Verschleppung zurückgeführt werden kann. Auch ist es bei Annahme einer solchen ganz unmöglich zu erklären, warum sich die Kohle außerdem nur in den zu Leber und Milz gehörigen Drüsen findet, nicht aber in den Lymphdrüsen des Magens, die zu ebenderselben cöliakalen Gruppe gehören, wie die vorgenannten, auch nicht in der mesenterialen Drüsengruppe.

Herr Schmorl: Ich schließe mich den Ausführungen des Herrn Lubarsch vollständig an, ich glaube allerdings, daß wir in den Kohlenrevieren Sachsens etwas andere Verhältnisse haben als speziell in Berlin.

XL.

Herr A. Ghon-Wien:

Ueber eine seltene Entwicklungsstörung des Gefässsystems.

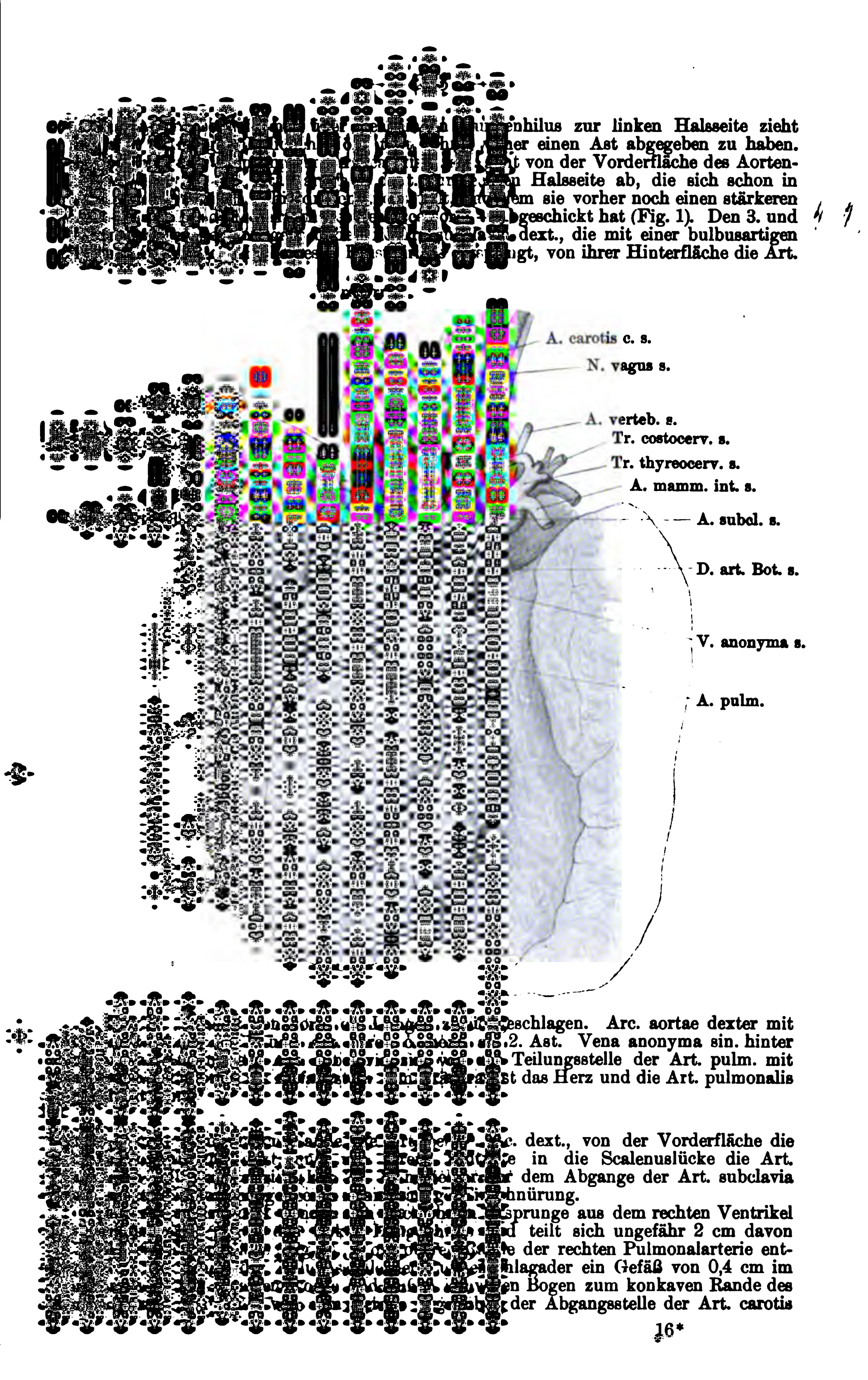
Mit 4 Figuren im Text.

Entwicklungsstörungen des Gefäßsystems sind im allgemeinen keine ungewöhnlichen Befunde, doch zeigen sie untereinander Verschiedenheiten und man findet unter ihnen auch solche, die sicher als sehr seltene bezeichnet werden müssen. Zu diesen seltenen Beobachtungen gehört der Fall, dessen Präparate ich vorzeigen möchte und der folgende Veränderungen dargeboten hat:

Das vergrößerte Herz, das 5,5 cm breit und 6 cm lang ist (Außenmaße), hat im linken Ventrikel eine Wanddicke von 0,6 cm und im rechten eine solche von 0,8 cm. Der Conus arteriosus der rechten Herzkammer ist mäßig stark verengt, sein Endocard weißlich und verdickt. Das Ventrikelseptum zeigt im vorderen oberen Anteile einen linsengroßen Defekt mit glatten Rändern. Der Klappenapparat ist frei von Veränderungen, das Foramen ovale durchgängig.

Die Aorta steigt gleich nach ihrem Abgange vom linken Ventrikel fast senkrecht empor und zieht in steilem Bogen über den rechten Lungenhilus (Fig. 1) zur rechten Seite der Wirbelsäule, um erst in der Höhe des 8. Brustwirbels die Mitte ihrer Vorderfläche zu erreichen. Vom medialen Rande des Aortenbogens zweigt als erster Ast die Art. carotis

...nhilus zur linken Halsseite zieht ...er einen Ast abgegeben zu haben. ...t von der Vorderfläche des Aorten- ...n Halsseite ab, die sich schon in ...em sie vorher noch einen stärkeren ...bgeschickt hat (Fig. 1). Den 3. und ... dext., die mit einer bulbusartigen ...gt, von ihrer Hinterfläche die Art.



...eschlagen. Arc. aortae dexter mit ...2. Ast. Vena anonyma sin. hinter ... Teilungsstelle der Art. pulm. mit ...st das Herz und die Art. pulmonalis

...c. dext., von der Vorderfläche die ...e in die Scalenuslücke die Art. ...r dem Abgange der Art. subclavia ...hnürung.

...sprunge aus dem rechten Ventrikel ...d teilt sich ungefähr 2 cm davon ...e der rechten Pulmonalarterie ent- ...hlagader ein Gefäß von 0,4 cm im ...n Bogen zum konkaven Rande des ... der Abgangsstelle der Art. carotis

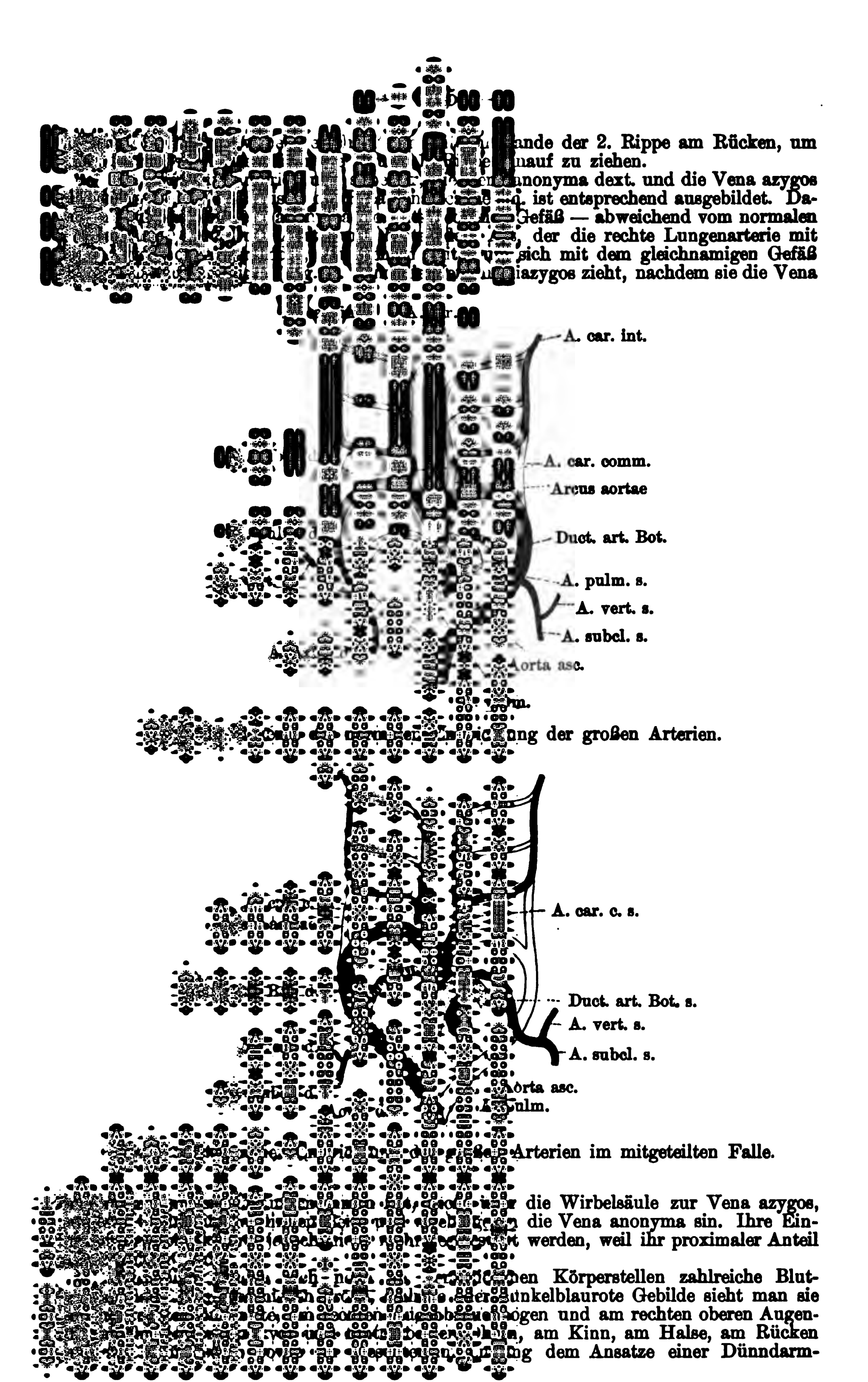
[illegible] hat eine Länge von 1,3 cm, zeigt in seiner [illegible] erbe Anschwellung und ist von der rechten [illegible] (Fig. 2).

[illegible] eine mittelstarke anatomische Sonde leicht [illegible] ungsstelle der Art. pulmonalis und zieht [illegible] n, um nach einem Verlaufe von 2 cm mit

[illegible] rustseite. Die rechte Lunge nach vorn ge- [illegible] ellung des rechten Bronchus durchschnitten. [illegible] Aorta descendens. Art. carot. c. dextra als [illegible] es Arcus. Stamm der Art. pulm. und Art. [illegible] exter. Vena azygos, V. anonyma dextra und [illegible] e Hämangiome in beiden Brusträumen. (Im [illegible] anonyma dextra und die Vena jugul. dext.

[illegible] ehr als doppelt so breites Gefäß überzugehen, [illegible] e Aeste abzweigen, die in Lage und Anord- [illegible] eocervic. sin., dem Trunc. costocerv. sin. und [illegible] Fig. 1).

[illegible] entsendet die Aorta thoracica eine besonders [illegible] en zweigen anscheinend keine Art. intercost. [illegible] unteren Rande der 3. Rippe zieht, nachdem [illegible] hat. Hier verschwindet sie unter dem Quer-



nde der 2. Rippe am Rücken, um
auf zu ziehen.
nonyma dext. und die Vena azygos
ist entsprechend ausgebildet. Da-
Gefäß — abweichend vom normalen
der die rechte Lungenarterie mit
sich mit dem gleichnamigen Gefäß
iazygos zieht, nachdem sie die Vena
A. car. int.
A. car. comm.
Arcus aortae
Duct. art. Bot.
A. pulm. s.
A. vert. s.
A. subcl. s.
Aorta asc.
ng der großen Arterien.
A. car. c. s.
Duct. art. Bot. s.
A. vert. s.
A. subcl. s.
Aorta asc.
Arterien im mitgeteilten Falle.
die Wirbelsäule zur Vena azygos,
die Vena anonyma sin. Ihre Ein-
werden, weil ihr proximaler Anteil
en Körperstellen zahlreiche Blut-
nkelblaurote Gebilde sieht man sie
ögen und am rechten oberen Augen-
, am Kinn, am Halse, am Rücken
ng dem Ansatze einer Dünndarm-

schlinge. Mächtige blutschwammähnliche Gebilde von gelapptem Bau bilden sie im Brustraum zu beiden Seiten der Wirbelsäule (Fig. 2). Von den subpleural gelegenen, etwa 3 Finger breiten Wülsten reicht der rechte bis zum oberen Rand der 12. und der linke bis zum oberen Rand der 9. Rippe, beide trennt die Aorta. An ihren lateralen Rändern zeigen sie noch kleinere Tochterwülste, die an Zahl und Größe rasch abnehmen.

Das sind in Kürze die vorgefundenen Veränderungen. Danach handelt es sich im vorliegenden Falle um einen kleinen Defekt im vorderen oberen Anteile des Ventrikelseptums und um eine Stenose des Pulmonalconus, um ein durchgängiges Foramen ovale, um einen Arcus aortae dexter mit Anomalien der Arcusäste und ihrer Verzweigungen, um einen Ductus arteriosus Botalli dexter und um den Ursprung der Art. subclavia sin. aus der Arteria pulmonalis, um Anomalien der Intercostalarterien, um Anomalien der Vena anonyma sin. und der Vena hemiazygos und um multiple angeborene Blutgeschwülste an verschiedenen Körperstellen.

Entsprechend dem Situs inversus arcus aortae kreuzt der rechte N. vagus die laterale Fläche des Aortenbogens gerade an der isthmusartigen Einschnürung vor dem Abgange der Art. subclavia dext. (Fig. 2) und der N. vagus sin. die Vorderfläche der linken Art. subclavia unmittelbar vor ihrer bulbusartigen Anschwellung (Fig. 1). Beide N. vagi geben am unteren Rande der genannten Gefäße ihren N. recurrens ab.

Was die formale Genese dieser Entwicklungsstörungen betrifft — bei ihrer Deutung hat mich Herr Dozent Schuhmacher freundlichst unterstützt — so erscheint sie klar, insoweit als es sich um die Mißbildung am Herzen und an den großen Gefäßen handelt: Störungen bei der Entwicklung des auch für die Teilung der Kammern wichtigen Septum trunci arteriosi erklären uns die Veränderungen am Herzen, Störungen in der Entwicklung und Rückbildung der primitiven Aorten und der Aortenbögen die Veränderungen an den großen arteriellen Gefäßen. Wir müssen annehmen, daß der 4. rechte Aortenbogen erhalten geblieben und zum Arcus aortae dexter geworden ist, während der 4. linke Aortenbogen, der unter normalen Verhältnissen den Arcus aortae bildet, das laterale Verbindungsstück zwischen 4. linken Aortenbogen und linken Lungenbogen, sowie die linke absteigende Aortenwurzel obliteriert sind. Wir müssen weiter annehmen, daß auch beide Lungenbögen erhalten geblieben sind: der distale Anteil des rechten hat den Ductus arteriosus Botalli dexter geliefert, der distale Anteil des linken den proximalen Abschnitt der Art. subclavia sin. Der rechte Ductus Botalli vervollständigt gewissermaßen den Situs inversus arcus aortae, der linke mußte persistieren und für die linke Subclavia offen bleiben. Die Anomalien der Arcusäste und ihrer Verzweigungen, sowie die Anomalien der Intercostalarterien sind zum Teil sicher, zum Teil wahrscheinlich von der Entwicklungsstörung der Aorta abhängig. Die Enge und Wanddicke des Ductusanteiles der Art. subclavia sin. stehen aber zur Weite ihres bulbusartigen distalen Anteiles und zur Stärke ihrer Aeste in keinem Verhältnis und scheinen dafür zu sprechen, daß der proximale Anteil der linken Subclavia (Ductusanteil) früher weiter gewesen ist. Mit dieser Tendenz zur Obliteration hängt möglicherweise die auffallend starke Entwicklung der einen linken Intercostalarterie und ihr eigentümlicher Verlauf zusammen, als Zeichen der Ausbildung eines Kollateralkreislaufes zwischen dieser Arterie und einem oder mehreren Aesten der Art. subclavia sin. Das Präparat gestattete es leider nicht, diese Frage zu lösen.

Da wir wissen, daß Anomalien der Arterien gewöhnlich Hand in Hand gehen mit solchen der Venen, werden uns auch die gefundenen Entwicklungsstörungen der Venen verständlich, um so mehr, als die Vena anonyma sin., die aus der V. jugul. transversa hervorgeht, und das transversale Verbindungsstück der V. hemiazygos zur V. azygos nicht Venen primärer, sondern sekundärer Entstehung sind.

Unklar hingegen ist die formale Genese der multiplen Hämangiome. Histologisch handelt es sich um die teleangiektatische Form des Hämangioms: dichtstehende Gefäße, in verschiedener Richtung getroffen, teils mehr oder weniger gut mit Blut erfüllt, teils kollabiert, mit einfachem Endothelbelag, stellenweise mit deutlich erkennbarer Wand oder oft ohne solche, in verschieden großen, gut begrenzten Inseln, die größeren von ausgesprochen alveolärem Bau. Elastische Fasern fehlen in den kleineren Inseln ganz, in den größeren finden sie sich im Zwischengewebe und in seinen Gefäßen. Topographisch zeigen diese kongenitalen Gefäßgeschwülste vielfach Beziehungen zum Fettgewebe (Virchows lipogene Form des Angioms). Damit fände der exquisit gelappte Bau, den besonders die subpleural gelegenen Hämangiome des Brustraums erkennen lassen, eine annehmbare Erklärung.

Unklar ist auch die kausale Genese aller beschriebenen Entwicklungsstörungen sowie die Frage, ob zwischen der multiplen Hämangiombildung und den übrigen Gefäßanomalien überhaupt kausalgenetische Beziehungen bestehen oder nicht.

Was schließlich die Terminationsperiode der Entwicklungsstörung im Sinne von Schwalbe betrifft, so dürfte es keinem Zweifel unterliegen, sie als früh entstanden anzusehen, wenn man berücksichtigt, daß bei menschlichen Embryonen von 5 mm Länge schon alle 5 Aortenbögen und bei solchen von 2,5—6 cm Scheitel-Steißlänge auch die großen Gefäße der Extremitäten ausgebildet sind.

Der Fall betraf ein $4^1/_2$ Monate altes Mädchen von 62 cm Körperlänge, das als 3. Kind gesunder Eltern rechtzeitig und leicht geboren worden war, aber nur geringe Gewichtszunahme gezeigt hatte. Bei der Aufnahme in die pädiatrische Klinik (Prof. Escherich) am 30. März 1908 hatte es eine heisere Stimme und einen krupähnlichen Husten, ein systolisches Geräusch an der Herzspitze und Erscheinungen eines Darmkatarrhs. Cyanose bestand damals nicht, trat aber unmittelbar vor dem Tode am 2. April 1908 in mäßigem Grade auf.

Bei der Sektion fand sich neben den schon beschriebenen Entwicklungsstörungen eine Enteritis des Dickdarms mit Pigmentierung der Follikel, eine diffuse eiterige Bronchitis mit Atelektasen in beiden Lungenunterlappen und Atrophie der Organe.

Eine Unregelmäßigkeit der linken oberen Extremität ist weder bei der klinischen Beobachtung noch bei der Obduktion aufgefallen.

In der Literatur konnte ich einen vollständig gleichen Fall nicht auffinden. Dagegen sind Fälle, die eine oder die andere der gefundenen Entwicklungsstörungen zeigen, verschieden oft beschrieben. Von den seltenen Fällen des Abganges der Art. subclavia sin. von der Art. pulmonalis finden sich in Henles Handbuch der Gefäßlehre (1868) zwei erwähnt: es sind dies die Fälle von Breschet und Holst. 1886 hat Heller einen solchen Fall (Mitteilungen f. d. Ver. Schleswig-Holsteinischer Aerzte, 1886, Heft 11) bei einem 6 Wochen alten Knaben beobachtet, gleichfalls ohne Cyanose des linken Armes.

XLI.

Herr Heller-Kiel.

Anomalien der Vena azygos.

Bei der Knappheit der Zeit erlaube ich mir nur, Sie auf eine Anzahl Präparate von Störungen der Vena azygos hinzuweisen, welche ich aufgestellt habe. Uns allen ist ja der nicht selten vorkommende abnorme Verlauf der Vena azygos durch den rechten oberen Lungenlappen geläufig; abgesehen von seiner Entstehung, gewinnt er nur Interesse, wenn schrumpfende Schwarten der Pleura sich in den Spalt fortsetzen und die Vene einengen; dadurch werden Stauungen in ihrem Wurzelgebiete und starke Entwicklung von Kollateralen durch die interkostalen, subperitonealen Venen und die Venae mammariae interna herbeigeführt.

Recht häufig ist jedoch Einengung und Verschluß der normal verlaufenden Azygos an ihrer Einmündung in die Vena cava superior. Sie finden hier solche aus allen Altersklassen, beginnend mit einer solchen von einem einjährigen Kinde, aufgestellt. Meist ist die Ursache Entzündung und Schrumpfung von Bronchialdrüsen mit Fortsetzung der periadenitischen Entzündung auf die Vene. Tuberkulose, seltener Krebs, ist der Anlaß dazu.

Bei einer alten Frau fand sich Verschluß der Azygos und der Vena anonyma sinistra durch eine stark geschwollene und zerfallende Lymphdrüse; diese war dann in die Vena cava superior durchgebrochen. Sie sehen dieselbe das Niveau der Venenwand wie ein wandständiger Thrombus überragen; sie enthielt große Mengen von Tuberkelbacillen.

In einem Präparate sehen Sie eine Vene des rechten Oberlappens neben der Azygos in die obere Hohlvene münden.

Infolge der Verlagerung oder des völligen Verschlusses der Azygosmündung entwickeln sich die obengenannten Kollateralen; in dem einen Präparate sehen Sie die dichten stark erweiterten subserösen Venen über die Nierenoberfläche hinwegziehen.

XLII.

Herr R. Rössle-München:

Ueber die Metaplasie von Gitterfasern bei wahrer Hypertrophie der Leber.

Mit Tafel XVI.

Auf der letzten Tagung hatte ich die Ehre, über mikroskopische Befunde in Lebern von Diabetikern zu berichten, welche in einer Verwandlung von Gitterfasern in kollagenes Bindegewebe bestanden. Ich erwähnte damals auch, daß es Leberhypertrophien nicht diabetischer Natur gibt, bei welchen man ebenfalls in regelrecht aufgebautem und nicht entzündetem Parenchym dieselben kollagenisierten Gitterfasern antrifft, sowie auch, daß dieselbe metaplastische Metamorphose in chronischen Stauungslebern im Zentrum der Acini, von den verdickten Zentralvenenwänden ausgehend, gesehen wird. Ohne daß cirrhotische Veränderungen festzustellen sind, besitzen alle diese Lebern vermehrte Konsistenz; sie ist ohne Zweifel auf die Verstärkung und Vergröberung des feinen Stützgewebes zurückzuführen.

Ich möchte mir erlauben, heute mit einigen Worten auf jene diffusen, wahren Leberhypertrophien einzugehen, welche die genannte Veränderung der Gitterfasern aufweisen. Was die mikroskopischen Befunde betrifft, so könnte ich nur wiederholen, was ich über die perikapillären „Bänder" beim Diabetes gesagt habe. Um mich kurz fassen zu können, weise ich Ihnen zwei Bilder aus solchen indurierten hypertrophischen Lebern vor. Das eine zeigt die verdickten Gitterfasern nach der Methode von Maresch imprägniert, das andere zeigt ein mit van Gieson leicht überfärbtes Parenchymstück; bald erhält man mit dieser Bindegewebsfärbung die Fasern in solchen Lebern nur schwach, bald aber intensiver rot gefärbt, je nach dem Grade der Veränderungen. Wie in der Diabetesleber, treten auch in diesen wahren, nichtdiabetischen Leberhypertrophien die „Bänder" nicht allenthalben im Parenchym, sondern nur fleckweise sehr zahlreich auf. Durch vergleichende Messungen der jeweiligen Entfernungen zwischen zwei Zentralvenen oder zwischen Zentralvene und Glissonschem Gewebe läßt sich feststellen, daß die Bänder häufig an solchen Stellen auftreten, wo diese Entfernungen übermäßig groß sind. Mit anderen Worten: es handelt sich um Hypertrophien von Leberläppchen; und es scheint so, als ob die mechanische Inanspruchnahme des Stützgewebes längs der Kapillaren solcher allzulanger Balken die Strukturveränderung der betreffenden Kapillarwandteile bedingte. Es wird dann gewissermaßen durch das Auftreten der Bänder an diesen Stellen der vergrößerte Radius der Läppchen offenbar. Es gelingt ja freilich nur selten, beide Enden der verdickten Gitterfasern zu ihren Insertionen zu verfolgen, für gewöhnlich laufen sie, wie gesagt, radiär von dem Zentrum zur Peripherie oder umgekehrt. Es ist mir aber wahrscheinlich, daß durch diese lokalen Hypertrophien auch Verschiebungen

des Parenchyms stattfinden, welche durch abnorme mechanische Belastung des feinen Stützgewebes in noch anderer als radiärer Richtung Veranlassung zu Verdickungen geben. Außerdem gibt es Fälle, wo außerordentlich diffuse Verdickung der Kapillarscheiden ohne Ausbildung stärkerer Bänder bemerkbar ist. Die Maresch-Methode ergibt dann eine allgemeine Verdickung der Gitterfasern, in einem Falle waren sogar nur die sogenannten umspinnenden, nicht die radiären Fasern verstärkt. Diese letzteren Veränderungen betreffen Lebern, die nicht einmal besonders vergrößert zu sein brauchen, immer aber durch die derbe Beschaffenheit auffallen. Ich bin der Meinung, daß wir hierbei die Folgen eines chronischen, nicht entzündlichen Oedems vor uns haben und daß die Veränderungen mit elefantiastischen Zuständen zu vergleichen sind; in einem Falle hat es sich um eine alte Lues gehandelt. Es sei aber ausdrücklich betont, daß alle diese Lebern nicht interstitiell entzündet waren. In bezug auf andere mikroskopische Verhältnisse, z. B. in bezug auf Glykogen- und Fettlokalisation, boten diese Lebern nichts Charakteristisches. Verdauungsversuche mit Pankreassaft habe ich leider an den veränderten Gitterfasern wegen der Fixierung meines Materials in Formol noch nicht ausführen können.

Das makroskopische Bild der hypertrophischen Lebern ist auch, abgesehen von der Größe, ein ziemlich einheitliches. Sie sind steif, derb, oft sogar hart, beim Durchschneiden leicht knirschend; ihre Ränder sind stumpf, ihr Blutgehalt ist gering, die Zeichnung der Schnittflächen fein oder undeutlich. Das Aussehen wird zuweilen modifiziert durch Stauung; sie ist bedingt durch das noch zu erwähnende relativ häufige gleichzeitige Vorkommen von hypertrophischen insuffizienten Herzen.

Die Auffindung von metaplastischen Gitterfasern in hypertrophischen Lebern veranlaßte mich, der Frage der wahren Leberhypertrophie etwas nachzugehen. Ihr Vorkommen wird ja von manchen Autoren geleugnet. Zugegeben wird es von Klebs, Orth, Bollinger. Da das absolute Lebergewicht in weiten Grenzen schwankt und von vielen Einflüssen abhängig ist, ein hohes relatives Lebergewicht (Verhältnis zum Körpergewicht) aber allein die Hypertrophie auch keineswegs beweist, so dürfen nur solche Lebern als wirklich hypertrophisch gelten, welche gleichzeitig absolut und relativ übermäßig schwer sind. Die Beurteilung richtet sich nach der ganzen Sachlage des Falles nach dem Alter, dem Ernährungszustande, Dauer der Krankheit, Todesursache, Vorhandensein pathologischer Wasseransammlungen der Höhlen und der Gewebe, Blutgehalt der Leber. Als rein hypertrophisch kann natürlich auch nur eine Leber angesehen werden, deren mikroskopischer Bau alle pathologischen „schwerwiegenden“ Einlagerungen, wie Fett und Amyloid und alle Arten Infiltrationen (leukämische und entzündliche) vermissen läßt.

Legt man diesen strengen Maßstab an, so bleibt dennoch eine Anzahl absolut und relativ zu schwerer und zu großer Lebern, die als wirkliche Leberhypertrophie bezeichnet werden dürfen und in gewissem Sinne den sogenannten idiopathischen Hypertrophien des Herzens an die Seite zu stellen sind. Ihr Vorkommen betrifft Fälle, welche, als ganze betrachtet, eine gewisse Einheitlichkeit zeigen und schon deshalb sowie wegen der dabei wahrscheinlich mitspielenden Organbeziehungen ein Interesse beanspruchen dürfen.

Nur mit einigen Worten möchte ich zunächst noch auf die Schwankungen des absoluten und des relativen Lebergewichtes eingehen. Es sind beide Werte von mir für ein paar Hundert (ca. 330) aufeinander-

folgende Sektionen bestimmt worden, wobei die Leber immer nach Eröffnung der Gallenblase und nach Verlust des von selbst ablaufenden Blutes gewogen wurde. Die großen Differenzen im absoluten Lebergewichte sind zu bekannt, als daß ich darauf einzugehen brauchte; auch die bedeutende Höhe des relativen Lebergewichtes im Kindesalter ist eine geläufige Tatsache. Für den gesunden Erwachsenen dürfte sich, wie ich an plötzlich durch Unfall gestorbenen Personen bestätigen konnte, das relative Lebergewicht zwischen 2,5—2,8 Proz. des Körpergewichts halten. Menschen, die an rasch verlaufenden Infektionskrankheiten zugrunde gehen, haben gewöhnlich Lebern von hohen relativen Gewichten. Dies hängt nicht nur mit der das Körpergewicht verringernden äußeren Abmagerung [1]), sondern auch mit der Vermehrung des Lebergewichtes durch die trübe Schwellung zusammen. Selbst bei der chronischen Inanition, bei welcher die Leber durch Schwund sich stark beteiligt, kann ihr Gewicht relativ hoch bleiben. Relativ schwere Lebern bei geringen absoluten Zahlen fand ich besonders bei Bauchfelltuberkulose, Peritonitis, Sepsis; ferner bei Krebs, Schrumpfnieren (ohne Oedeme). Die gleichzeitige Höhe von absolutem und relativem Lebergewicht haben mit den uns hier interessierenden wahr hypertrophischen Lebern gemeinsam die kachektische Fettleber, die Lebern von Fällen von chronischer Septikopyämie und von Typhus.

Aber diese in den Gewichtsverhältnissen ähnlichen Lebern sind von den wahren Hypertrophien ja in jeder Beziehung leicht zu unterscheiden. Am nächsten kommen noch den wahren Hypertrophien in bezug auf das Aussehen die Lebern von Schwangeren und von Wöchnerinnen. Verfährt man unter Berücksichtigung der genannten Gesichtspunkte kritisch bei der Diagnose der wahren Leberhypertrophie, so erweist sich diese als ein relativ seltenes Vorkommnis. Ich schätze nach Berechnungen, die sich an unserem Sektionsmaterial auf einige Jahre (1901—1907) erstrecken, daß unter je 1000 Sektionen vielleicht höchstens je 6 Fälle von wahrer Leberhypertrophie sind.

Eine Anzahl von Fällen entgeht auch insofern leicht der nachträglichen statistischen Feststellung, als bei dem eben schon erwähnten häufigen gleichzeitigen Vorkommen von Herzinsuffizienz oft Höhlenwassersucht und Oedem bestehen und diese pathologischen Flüssigkeitsansammlungen die Bestimmung des relativen Lebergewichtes illusorisch machen. Man erhält dann bei wirklichen hypertrophischen, indurierten Lebern abnorm niedrige Werte für das relative Organgewicht; so betrug z. B. in einem Falle das Gewicht der indurierten anämischen Leber nur 1,9 Proz. des Körpergewichts, da der vorhandene Hydrops bei dem 37-jährigen Manne etwa 13 kg ausmachte!

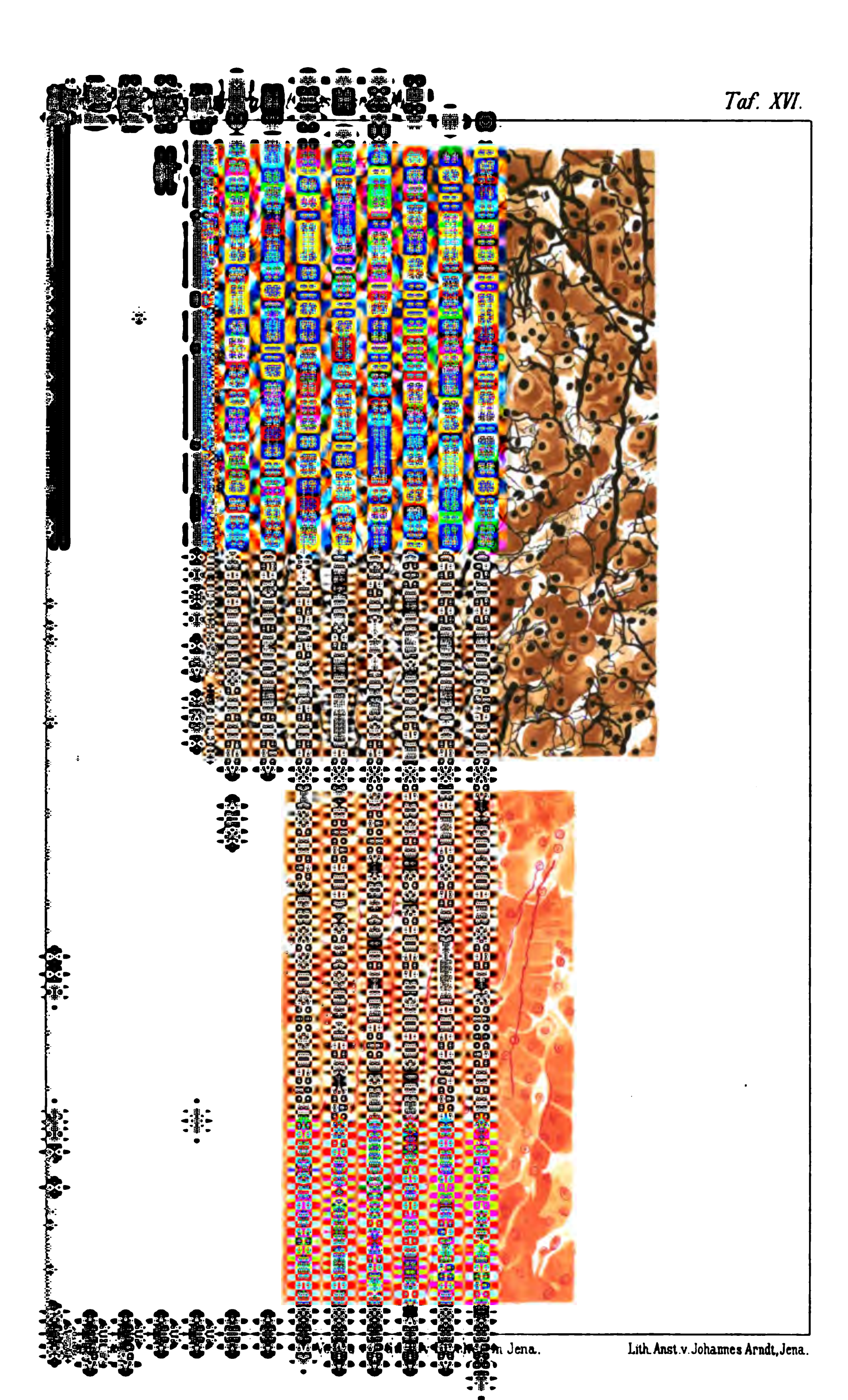
Die wahren Hypertrophien der Leber mit diffuser Induration findet man bei Individuen, welche schwer arbeiten; häufig sind es gleichzeitig Leute, welche schwer trinken. Das Potatorium allein gibt, wie ich glaube, zur Leberhypertrophie keine Veranlassung: Studenten, Portiers und Wirte zeigen keine Leberhypertrophie, dagegen Tagelöhner, Maschinisten, Schlosser, Bierbrauer, Ausgeher. Ein besonders typischer Fall von Leberhypertrophie fand sich bei einem 37-jährigen Ausgeher, welcher Waren mit einem dreirädrigen Fahrrad in der Stadt zu befördern hatte, wohl einer der schwersten, körperlich anstrengendsten Berufe, den die Großstädte aufzuweisen haben; besonders bei ungünstigem Wind und

1) Bei rezenter Abmagerung scheint die Leber noch nicht mitzuschwinden.

unebenem Boden bedeutet diese Art Radfahren eine enorme Leistung. Der Mann ging an akuter Herzinsuffizienz durch Ueberanstrengung zugrunde, das Herz wog bei dem mittelgroßen Manne 500 g; die indurierte Leber 2400 g; ein anderer Fall von Leberhypertrophie betraf einen Brauer, der nach schwerer Arbeit in wenigen Stunden ebenfalls an Herzinsuffizienz zugrunde ging. Eine wie große Rolle schwere körperliche Arbeit in der Aetiologie der Leberhypertrophie spielt, zeigte mir auch der einzige Fall, den ich bei einem Weibe gefunden habe; es handelte sich um eine 51-jährige Zeitungsträgerin mit mäßiger Herzhypertrophie; es gibt wohl keinen weiblichen Beruf, der an Herz und Muskeln größere Anforderungen stellt, als das Austragen der Zeitungen, bei der Notwendigkeit des raschen Laufens und des vielen Treppensteigens mit schwerer Bürde.

Die Fälle mit wahrer Leberhypertrophie lassen so gut wie niemals gleichzeitige Herzhypertrophien vermissen; auch gehen, wie die oben mitgeteilten Fälle beweisen, viele dieser Individuen an Herzermüdung zugrunde. Andererseits gibt es aber eine große Anzahl idiopathischer Herzhypertrophien, wo Lebervergrößerungen fehlen. Dies spricht dafür, daß diejenigen Momente, welche zur Leberhypertrophie führen, mit Notwendigkeit auch eine Herzhypertrophie veranlassen. Als ein solches Moment kommt vor allen Dingen eben die große körperliche Anstrengung in Betracht, deren Wichtigkeit schon die oben angeführten Fälle dartun. Sehr bestärkt werde ich in dieser Auffassung durch die experimentellen Resultate von Külbs; er hat gezeigt, daß Hunde, welche eine Zeitlang täglich Laufarbeit verrichten mußten, eine Zunahme ihrer Organmassen erkennen ließen, und zwar steigerte sich insbesondere das Gewicht von Herz, Lungen und Leber. Külbs spricht die Meinung aus, daß die Leberhypertrophie vielleicht die Bedeutung einer Arbeitshypertrophie habe, entweder in dem Sinne, daß ihr als einem die Körpersäfte entgiftenden Organe bei starken wiederholten Ermüdungen eine vermehrte Arbeit zufalle, oder in dem Sinne, daß die starke Muskeltätigkeit eine stärkere Nahrungsaufnahme und demgemäß eine stärkere Verdauungstätigkeit notwendig mache. Für die erstere Anschauung würde übrigens sprechen, daß wir bei allen chronischen Infektions- und Intoxikationskrankheiten relativ große Lebern finden. Daß andererseits die Art der Verdauung von Einfluß auf das Gewicht der Leber sein könnte, glaubte kürzlich Watson (Lancet, 1907) gezeigt zu haben: Ratten, welche reichlich N-haltige Nahrung genossen, wiesen durchschnittlich schwerere Lebern auf als solche, die nur Milch- und Brotkost erhielten, wobei freilich darauf hinzuweisen ist, daß erstere freilebende, also bewegliche, letztere gefangene Tiere, also zur Ruhe gezwungene waren. Gegen den alleinigen Einfluß der starken Verdauungstätigkeit auf die Leberhypertrophie spricht das Fehlen höheren relativen Lebergewichts bei starken Essern. Eine dritte Erklärungsmöglichkeit, welche, wie ich glaube, viel für sich hat, wäre die, die Ursache der Leberhypertrophie in dem durch die starke Muskel- und Herztätigkeit bedingten Glykogenverbrauch zu sehen, den auszugleichen nur eine entsprechend vergrößerte Leber imstande ist. Dies wäre also auch eine Erklärung der Leberhypertrophie durch Arbeitshypertrophie. Hierzu würde die Hypertrophie der Leber beim Diabetes gut stimmen.

Außer der Herzhypertrophie findet man bei den Inhabern von hypertrophischen Lebern gewöhnlich auch vergrößerte Nieren; vielleicht nur in den Fällen, wo Potatorium vorlag. Jedenfalls ist dies den Befunden



Verlag v. Gustav Fischer in Jena.   Lith. Anst. v. Johannes Arndt, Jena.



von Külbs gegenüber hervorzuheben, der bei seinen Hunden nur eine geringe Zunahme des Nierenvolumens feststellen konnte.

Ob die Erwerbung einer hypertrophischen Leber einen so gefährlichen Besitz für den betreffenden Menschen darstellt, als es in so vielen Fällen das hypertrophische Herz ist, muß vorläufig dahingestellt bleiben, solange wir weder klinisch noch anatomisch das Vorhandensein einer Leberermüdung, einer Leberinsuffizienz, nachzuweisen imstande sind. Auch dies, ob eine hypertrophische Leber nicht besonders zur Lokalisation von Krankheiten den Boden bietet, bleibt eine offene Frage.

Die Tatsache, daß die Hypertrophie der Leber gerade bei besonders kräftigen Personen gefunden wird, ist vielleicht die Veranlassung, daß ihr Vorkommen von einzelnen Autoren geleugnet oder in Lehrbüchern nicht erwähnt wird. Ja, sie wäre in der Tat durchaus nicht als pathologisches Vorkommnis, sondern nur als glückliche physiologische Anpassung anzusehen, fänden sich nicht in ihr die mikroskopischen Zeichen eines abnormen Baues, wie ich sie vorhin geschildert habe. Ich komme damit zu meinem Ausgangspunkte zurück. Daß der Befund von kollagenen Bindegewebsfasern inmitten des Parenchyms einen pathologischen Befund darstellt, wird niemand bezweifeln, so wenig wie für den Befund von verhornendem Plattenepithel in der Speiseröhre oder in den Harnwegen. Aber welche Bedeutung kommt ihm zu, welchen Namen verdient die Kollagenisierung der Kapillaradventitia? Daß die Verwandtschaft mit metaplastischen Vorgängen hier nicht nur im morphologischen, sondern auch in der Aehnlichkeit der auslösenden Ursachen liegt, glaube ich dargetan zu haben: auch hier sind es funktionelle Reize, wahrscheinlich abnorme mechanische Wirkungen, welche die Veranlassung zu einer, man möchte sagen, strukturellen Anpassung geben. Ob aber der Vorgang den Namen einer Metaplasie verdient, wie ich ihn im Titel des Vortrags bezeichnet habe, darüber ließe sich diskutieren. In Hinsicht darauf, daß man das Gitterfasergerüst der Leber als ein nicht bis in die letzten Differenzierungsmöglichkeiten ausgebildetes Bindegewebe bezeichnen kann, dürfte gerade der Vergleich zwischen der Kollagenisierung des Parenchymstützgerüstes der Leber mit den oben erwähnten Verhornungen des Plattenepitheles von Speiseröhre und Harnwegen zutreffend sein. Das Auftreten kollagener Bündel an Stelle von Gitterfasern würde dann eher mit dem Namen einer Prosoplasie im Sinne Schriddes zu belegen sein.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVI.

Fig. 1. Verdickte Gitterfasern bei diffuser wahrer Hypertrophie der Leber. Imprägnation nach Maresch. Zeiss Tub. 160, Ok. 1, Obj. DD.

Fig. 2. Metaplasie der Gitterfasern bei diffuser wahrer Hypertrophie der Leber. Van Gieson Färbung. Zeiss Tub. 160, Ok. 1, Obj. DD.

VI. Sitzung.

XLIII.

Herr P. v. Baumgarten-Tübingen:

Untersuchungen über „Opsonine“.

Meine Herren! In neueren Arbeiten über das Immunitätsproblem tritt eine entschiedene Neigung zutage, sich wieder der seit Entdeckung der bakteriziden Wirkungen der Körpersäfte fast allgemein aufgegebenen Metschnikoffschen Phagocytentheorie zu nähern. Es ist dies namentlich der Fall in den bekannten Arbeiten über die sogenannten Aggressine (Bail), Opsonine (Wright) und Tropine (Neufeld). Am weitesten geht in dieser Hinsicht Bail mit seiner „Aggressintheorie“, die sich im Prinzip vollständig mit der Metschnikoffschen Lehre deckt, während Wright sowohl als auch Neufeld mit ihren Immunitätstheorien eine Art von Kompromiß herzustellen suchen zwischen der herrschenden „humoralen“ Theorie und der Phagocytentheorie, indem nach ihrer Auffassung die infektiösen Bakterien erst durch gewisse Serumstoffe, die Opsonine und Tropine, für die Phagocyten vorbereitet werden müssen. Auch erkennen Wright und Neufeld eine „bakteriolytische“ Immunität neben der „phagocytären“ ausdrücklich an, während Bail erstere ganz leugnet. Aber in den Fällen, in welchen die Bakteriolyse als Immunisierungsmittel versagt und die Opsonine bezw. Bakteriotropine die Immunisierung vermitteln, sind es nicht diese Stoffe, sondern die Phagocyten, welche die Infektionskeime vernichten. Bei einer kritischen Prüfung der in Rede stehenden Arbeiten fällt nun auf, daß die daraus entwickelte, eben erwähnte Ansicht nur schwach gestützt ist. Wright und Neufeld haben zwar für die zu ihren Versuchen benutzten Sera den Mangel einer bakteriziden Wirkung derselben durch das Plattenverfahren festgestellt; aber den Nachweis, daß die, durch die Einwirkung dieser Sera nicht abgetöteten Bakterien nun durch die Aufnahme in die Phagocyten getötet werden, haben sie nicht ausreichend erbracht. Wright scheint es als selbstverständlich anzunehmen, daß von Phagocyten aufgenommene Bakterien von diesen auch vernichtet werden, Neufeld, Löhlein u. a. dagegen suchen den Vernichtungsprozeß der phagocytierten Bakterien durch direkte mikroskopische Beobachtungen darzutun. Aber diese Beweismethode ist im vorliegenden Falle doch recht zweifelhaft. In jeder Bakterienkultur befinden sich ja außer lebenden auch mehr oder weniger zahlreiche abgestorbene oder im Absterben begriffene Bakterien, die mikroskopisch von den lebenden häufig in keiner Weise zu unterscheiden sind. Werden nun solche

Kulturbakterien unter oder nach der Einwirkung des Serums oder auch in sogenannten „indifferenten“ Flüssigkeiten mehr oder weniger reichlich von den Phagocyten aufgenommen, so wird, auch ohne daß eine Abtötung der lebend aufgenommenen Bakterienindividuen durch die Phagocyten stattzufinden braucht, ein mehr oder minder erheblicher Teil der phagocytierten Bakterien, nämlich die tot oder sterbend aufgenommenen, dem Zerfall und der Auflösung unterliegen, da es ja eine den Pathologen schon lange vor Aufstellung der Metschnikoffschen Theorie bekannte Fähigkeit des lebenden Zellprotoplasmas ist, abgestorbene Zellen oder Zellbestandteile, welche von ihm umschlossen worden sind, zum Zerfall zu bringen und aufzulösen. Aus der Beobachtung von Zerfallsformen, sogar von ziemlich reichlichen, an den phagocytierten Bakterien, bei Abwesenheit solcher Zerfallsformen an den nicht phagocytierten, wird sich daher nicht der zwingende Schluß ziehen lassen, daß die betreffenden Bakterien durch die Phagocyten abgetötet worden sind. Ein einigermaßen sicherer Beweis für eine erst durch die Phagocyten zustande gekommene Bakterienabtötung wäre wohl nur dadurch zu erbringen, wenn gezeigt werden könnte, daß die in einer bestimmten Versuchsprobe gegebene Anzahl wachstumsfähiger Keime durch die Einwirkung des Serums allein nicht verringert wird, wohl aber durch gleichzeitige Einwirkung von Serum und gewaschenen Leukocyten. Derartige Versuche finden sich, meines Wissens, nur bei Hektoen und Rüdiger angeführt. Haben nun auch diese Versuche im ganzen ein mit den Voraussetzungen der Opsonintheorie übereinstimmendes Resultat ergeben, so sind sie doch so spärlich und im einzelnen mit Widersprüchen behaftet, daß sie als eine definitive Erledigung der Frage nicht angesehen werden können. Weitere Untersuchungen erschienen daher nötig und waren mir bei meiner langjährigen Beschäftigung mit den Fragen der Immunitätslehre besonders nahegelegt. Wenn die in meinem Laboratorium angestellten Nachprüfungen auch noch nicht abgeschlossen sind, so glaube ich doch einige Resultate derselben hier bereits mitteilen zu dürfen.

Die betreffenden Versuche wurden von mir gemeinschaftlich mit den Herren Dr. Finkh aus Sidney, einem erfahrenen Schüler Wrights, sowie meinen Assistenten Dr. Dold und cand. med. Muff in genauer Anlehnung an die Wrightsche Versuchstechnik ausgeführt. Als Versuchsbakterien dienten pyogene Staphylokokken, menschliche Tuberkelbacillen und Milzbrandbakterien, als Sera Menschenserum von Gesunden und Phthisikern, Kaninchenserum, Taubenserum. Die verwendeten Leukocyten entsprachen in jedem Fall der Herkunft nach dem betreffenden Serum. Die Prüfung auf bakterizide Wirkung geschah nach dem bekannten, von Buchner zur Prüfung der Bakterizidie des Blutserums angewandten Verfahren der Plattenaussaat. Bei den Tuberkelbacillen wurde der Infektionsversuch an Meerschweinchen zu Hilfe genommen. In jedem Versuche wurde verglichen die Keimzahl der Aussaat von der nach Wright hergestellten Bakterienemulsion allein (teils frisch, teils nach $^1/_4$- bis 2-stündigem Verweilen im Wärmeschrank bei 37° C) mit 1) der Keimzahl der Aussaat von Bakterienemulsion + Serum, 2) der Keimzahl der Aussaat von Bakterienemulsion und gewaschenen Leukocyten und 3) der Keimzahl der Aussaat von Bakterienemulsion + Serum + gewaschenen Leukocyten. Die verschiedenen Aussaaten wurden in den einzelnen Versuchen immer so rasch als möglich nacheinander ausgeführt.

In diesen Versuchen stellte sich nun, entgegen der Annahme von Wright und seinen Anhängern, in keinem Falle, trotz mehr oder minder reichlicher Phagocytose in allen Fällen, eine keimtötende Wirkung der Phagocyten heraus. Im Fall 2 (Bakterienemulsion + Leukocyten) wurden niemals mehr Keime vernichtet, als in der reinen Bakterienemulsion. In den Fällen 1 und 3 tötete entweder das Serum die betreffenden Bakterien nicht, so beim Menschen- und Kaninchenserum gegenüber Staphylokokken und Tuberkelbacillen, beim Taubenserum gegenüber Milzbrandbacillen, dann tat es aber die mit der Serumwirkung vereinigte Phagocytose ebensowenig; oder das Serum allein tötete die betreffenden Bakterien, in teils höherem, teil geringerem Grade, ohne daß aber das Hinzukommen der Phagocytose die bakterizide Serumwirkung verstärkte, so beim Kaninchenserum gegenüber Milzbrandbacillen und beim Taubenserum gegenüber Staphylokokken; nicht selten wurde sogar die bakterizide Serumwirkung durch das Hinzukommen der Phagocyten erheblich abgeschwächt. Dies Ergebnis unserer Versuche liefert also der Metschnikoffschen Phagocytentheorie und ihrer Modifikation, der Wrightschen Opsonintheorie, keine Stütze.

Ueber die Natur der sogenannten Opsonine habe ich mich bereits in meinem Jahresbericht über pathogene Mikroorganismen pro 1905 S. 144 dahin geäußert, daß die Erscheinung der sogenannten Opsonie nichts anderes sein dürfte, als eine Nebenwirkung der bekannten Bakteriolysine, ein abgeschwächter Grad von bakteriolytischer Veränderung der Bakterienzelle, welcher zu einer partiellen Ausschwitzung von Bakterienproteinen führt, die nach Buchners Ermittelungen eine ausgesprochen positiv chemotaktische Wirksamkeit auf Leukocyten besitzen. Wie ich ersehe, sind auch verschiedene andere Forscher zu wesentlich derselben Auffassung gelangt, so auch Neufeld, der indessen diese Interpretation nur auf die Wrightschen Opsonine angewendet wissen möchte, nicht jedoch auf seine Tropine, die er als besondere neue, von den Lysinen und Agglutininen durchaus zu trennende Immunstoffe erachtet, „durch welche das Bacterium, ohne im übrigen irgendwie geschädigt zu werden, zur Abgabe des phagocytoseerregenden Stoffes angeregt wird". Diese Wirkung der bakteriotropen Stoffe stellt er sich in der Weise vor, daß dieselben „eine Aenderung des physikalisch-chemischen Zustandes des Bakteriums hervorrufen, wobei ein bestimmter Bestandteil des Zelleibes in eine lösliche Modifikation übergeführt wird, infolgedessen die Zelle nunmehr von einer, wahrscheinlich nur ganz dünnen Schicht umgeben ist, welche einen Stoff enthält, den wir uns als einen Reiz- oder Schmeckstoff für die Phagocyten vorstellen müssen". So vorbereitet, werden die Bakterien von den Phagocyten aufgenommen und vernichtet. Ich vermag Neufeld in dieser Anschauung nicht zu folgen. Abgesehen davon, daß zwischen der Ueberführung eines bestimmten Bestandteiles des Zelleibes in eine lösliche Modifikation, wodurch im übrigen die Zelle in keiner Weise geschädigt wird (Tropinwirkung nach Neufeld) und der „teilweisen Lösung der Bakterienzelle", wodurch die Zelle „weder abgetötet noch sichtlich geschädigt wird" (Opsoninwirkung nach Neufeld) kein prinzipieller Unterschied zu erkennen ist, steht der Tropintheorie der gleiche Einwand gegenüber, der hier gegen die Opsonintheorie erhoben wurde, daß nämlich nicht erwiesen ist, daß die unter dem Einfluß der Tropine den Phagocyten überlieferten Bakterien von den Phagocyten vernichtet werden, ohne seitens der Tropine eine Beeinträch-

tigung ihrer Lebensfähigkeit erfahren zu haben, die die eigentliche Ursache ihres Todes ist.

Meines Erachtens müßten gerade diejenigen Forscher, welche die intracelluläre Auflösung von Bakterienleibern als einen „Verdauungsprozeß" auffassen, nach den überzeugenden Nachweisen namhafter Physiologen und Pathologen (Matthes, Fermi, E. Neumann u. a.) über die Unverdaulichkeit lebenden Protoplasmas, anerkennen, daß die Bakterien abgestorben oder wenigstens schwer geschädigt sein müssen, ehe sie „verdaut" werden können.

Ich würde es bedauern, wenn die höchst interessanten Versuchsergebnisse über opsonische bezw. bakteriotrope Serumwirkung, deren praktische Bedeutung für Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten ja von der Kritik ihrer theoretischen Bedeutung für die Immunitätslehre nicht berührt wird, dazu Anlaß geben sollten, die Immunitätsforschung wieder in die Bahnen der Metschnikoffschen Phagocytentheorie, die ich für einen Irrtum halte, zu lenken. Es liegt mir selbstverständlich fern, der Phagocytose, d. i. der Aufnahme korpuskulärer Elemente in amöboide Zellen, jede Bedeutung für die Befreiung des Organismus von in ihn eingedrungenen Bakterien abzusprechen; aber nicht gegen lebende und wachstumsfähige Bakterien kann ich die Tätigkeit der Phagocyten gerichtet sehen, sondern nur gegen abgestorbene und moribunde. „Sie erscheinen nur als die Hyänen des Schlachtfeldes, nicht als die Helden des Tages"[1]) oder stellen, um einen Vergleich Weigerts[2]) zu wiederholen, nur die „Krematorien der aus anderen Gründen abgestorbenen oder absterbenden Bakterien dar". In solcher Eigenschaft können sie immerhin im Befreiungskampfe des tierischen Organismus gegen die in ihn eingedrungenen schädlichen Bakterien eine nicht zu unterschätzende Rolle spielen, nicht nur durch Säuberung des Terrains von den Bakterienleichen, sondern auch dadurch, daß sie durch intracelluläre „Verbrennung" derselben giftige Inhaltsstoffe der Bakterien (Endotoxine) in unschädliche Verbindungen verwandeln. Doch darf andererseits auch diese, den Phagocyten zuzuschreibende sekundäre Rolle in ihrer nützlichen Bedeutung für den infizierten Organismus nicht überschätzt werden. Denn diesem stehen gewiß auch noch andere Mittel zur Verfügung, die Endotoxine unschädlich zu machen (Anti-Endotoxinbildung). Zu einer Ueberschätzung der Phagocyten auch in dieser beschränkten Bedeutung als Krematorien der Bakterienleichen können die Reagenzglasversuche nach Denys, Wright und Neufeld leicht vorführen. Wie unzulänglich und verschoben aber häufig das Bild ist, welches uns künstliche Versuchsanordnungen in vitro von den entsprechenden natürlichen Vorgängen im lebenden Organismus geben, das lehren die in Rede stehenden ingeniösen, mit vollendeter Technik angestellten Experimente wiederum aufs deutlichste. Während im Reagenzglas weder das Normalserum noch auch das Immunserum von Menschen, Kaninchen und Rindern eine deutliche bakterizide Wirkung auf Staphylokokken und Tuberkelbacillen ausübt, lösen sich, wie ich aus zahlreichen eigenen Untersuchungen weiß, im natürlich immunen oder künstlich immunisierten Organismus beide Bakterienarten großenteils bereits im Serum unter bakteriolytischen Erscheinungen auf,

1) Cf. P. Baumgarten, Zur Kritik der Metschnikoffschen Phagocytentheorie. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 15, 1888, S. 20 d. Sep.-A.

2) Bemerkungen zu dem offenen Brief von El. Metschnikoff. Fortschr. d. Med., 1888, No. 3.

nicht erst in den Phagocyten; und während im Reagenzglas im Denys-Wrightschen Versuche stets eine sehr große Menge beider Bakterien phagocytiert werden, tritt im immunisierten Organismus bei den Tuberkelbacillen die Phagocytose im allgemeinen so zurück, daß ihr in diesem Falle nicht einmal für die Unschädlichmachung der Bakterienleichen eine größere Bedeutung zugesprochen werden kann; bei den Staphylokokken findet allerdings auch in vivo reichliche Phagocytose statt, betrifft aber doch immer nur den kleineren Teil der injizierten Kokken, der größere löst sich auch hier unter bakteriolytischen Erscheinungen direkt in der Gewebsflüssigkeit auf.

Diskussion:

Herr Beitzke: Wenn ich Herrn v. Baumgarten darin recht verstanden habe, die Phagocyten seien nur Krematorien und nähmen nur tote Bakterien auf, so ist das ein Einwand gegen die Phagocytentheorie, der von Metschnikoff selbst schon längst widerlegt ist, da er aus einem phagocytierten Milzbrandbacillus eine virulente Milzbrandkultur gezüchtet hat.

Herr Löhlein: Auch ich habe gegen die theoretischen Erwägungen Wrights erhebliche Bedenken, die ich auch gelegentlich bereits näher dargelegt habe; hinsichtlich der Phagocytose pathogener Mikroorganismen überhaupt bin ich in einem Punkte anderer Ansicht als Herr v. Baumgarten: Man kann meines Erachtens durch einfache mikroskopische Untersuchung im hängenden Tropfen feststellen, daß beispielsweise in inaktiviertem Augenwasser aufgeschwemmte Choleravibrionen von polynukleären Leukocyten des Meerschweinchens aufgenommen und in Granula verwandelt werden.

Andererseits habe ich gelegentlich ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Aufnahme lebender pathogener Mikroorganismen in Leukocyten „keineswegs immer die Vernichtung der Keime bedeutet“.

Hinsichtlich der quantitativen Keimabtötungsversuche erinnere ich an ältere Versuche von Denys und seinen Schülern, die sich vor allem auf Streptokokken erstreckten; die stärkste Entwickelungshemmung fand sich hier bei Zusammenwirkung des spezifischen Serums mit Leukocyten. Ich selbst habe analoge Versuche mit Pestbacillen angestellt (wie vorher bereits Markl) und (1906) mitgeteilt; ich hatte hier zwar im Prinzip analoge Resultate, aber es gelang mir niemals, trotz mehrfacher Variation der Versuchsanordnung, selbst kleinste Mengen von virulenten Pestbacillen durch spezifisches Serum + Leukocyten völlig zu vernichten. Die Beobachtung des Herrn v. Baumgarten, daß Normalsera mit Leukocytenzusatz weniger stark bakterizid wirkten, als gleiche Mengen zellfreien Serums, stimmt mit einer von mir (Ann. Pasteur, 1905, p. 656) mitgeteilten ähnlichen überein.

Die Auffassung Herrn v. Baumgartens von dem Wesen der Normal-Opsonine ist durch die Untersuchungen von Neufeld und Huene, von Levaditi und seinen Mitarbeitern u. a. gewiß sehr wahrscheinlich geworden. Ich möchte dazu aber heute noch nicht in bindender Weise Stellung nehmen.

Herr v. Baumgarten: Es ist zunächst ein Mißverständnis, daß ich angenommen haben sollte, es würden keine lebenden Bakterien von den Phagocyten aufgenommen; ich habe das Gegenteil ausdrücklich hervorgehoben; aber die Aufnahme von Bakterien im lebenden Zustande beweist

nicht, daß die lebend aufgenommenen Bakterien von den Phagocyten getötet werden. Einen Beweis hierfür habe ich weder in meinen eigenen Beobachtungen, noch auch in denen anderer jemals gefunden, so auch nicht, wie mitgeteilt, in den neuesten Beobachtungen über Opsonine und Tropine. Die von Herrn Löhlein gemachten Angaben über die Vernichtung von lebenden Cholerabakterien durch Phagocyten kann ich ebenfalls nicht für beweiskräftig halten, weil die Cholerabakterien mit zu den hinfälligsten aller Bakterien gehören, außerordentlich rasch in den Kulturen zugrunde gehen und die Geißelbewegung auch an schwer geschädigten Bakterien noch vorhanden sein kann.

Herr Löhlein: Ich möchte mit Bezug auf die Bemerkung des Herrn v. Baumgarten über den Zerfall von Leukocyten, die mit Keimen beladen sind, an die bekannten, u. a. von Metschnikoff beschriebenen Beobachtungen an Pestbacillen erinnern, die nach ihrem Freiwerden aus Phagocyten im Tierkörper die Eigenschaft erwerben, der Phagocytose überhaupt zu entgehen.

XLIV.

Herr C. Löwenstein-Zürich:

Beitrag zur Lehre von der granulären Fettsynthese.

Mit Tafel XVII.

Der physiologische Vorgang, von dem ich hier sprechen möchte, hat die größte Aehnlichkeit mit Prozessen, die in der Pathologie bekannt geworden sind. Es handelt sich um die sogenannte granuläre Fettsynthese, wenn man darunter mit Altmann und Arnold die Ansammlung von Fett in den Zellen auf Grund und mit Hilfe von granulären Protoplasmabestandteilen versteht.

Präpariert man beim Neugeborenen oder noch besser bei Embryonen von etwa 40 cm Körperlänge die Gebilde in der Achselhöhle frei, so findet man die Gefäße, Nerven und Lymphdrüsen eingeschlossen von einem rötlichen Gewebe, das aus zahlreichen stecknadelkopfgroßen und — je nach dem Alter — auch größeren, scharf abgegrenzten Läppchen zusammengesetzt ist, wie ich es hier Ihnen herumgebe. Dieses stammt von einem weiblichen Fötus von 45 cm Körperlänge und 2270 g Gewicht (K., ♀, seziert am 7. April 1908), an dem Sie die besagten Verhältnisse, besonders auch die Rosafärbung erkennen werden. Daneben zeige ich Ihnen das entsprechende Gebilde von einem 39 cm langen, 1400 g schweren Zwillingskinde (Sp., ♀, seziert am 15. April 1908). An diesem würden Sie ohne weiteres wohl kaum erkennen können, daß es sich um Fettgewebe handelt, hauptsächlich wegen der dunkelroten Farbe, die von starker Blutfüllung infolge Stauung herrührt, wie sie sich an den parenchymatösen Organen ebenfalls fand. Man würde am ersten denken, man habe etwa ein Stückchen cyanotischer Leber vor sich. Diese Gebilde umschließen die Gefäße der Axilla, schlingen sich dann einerseits um die seitliche Thoraxwand und kommen auf die Vorderfläche des Musc. subscapularis zu liegen, von diesem durch eine feine Fascie getrennt. Ein

anderer Fortsatz zieht entlang den Gefäßen unter der Clavicula her nach oben und verteilt sich in zahlreichen Läppchen zwischen den Halsmuskeln fast bis an die Schädelbasis.

Betrachtet man feine Schnitte dieses Gewebes frisch ohne jeglichen Zusatz unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung, so sieht man ein alveolenbildendes Bindegewebe. Die Alveolen sind ausgefüllt von zahllosen, stark lichtbrechenden größeren und kleineren Kugeln, zwischen denen zahlreiche Blutkapillaren verlaufen, ein Bild, wie es ähnlich Toldt in seinem schon 1870 erschienenen Vortrage über Histologie und Physiologie des Fettgewebes wiedergibt.

Bei starker Vergrößerung, am besten bei Oelimmersion, erkennt man dann, daß diese stark lichtbrechenden, durchsichtigen, farblosen Kugeln gruppenweise zusammenliegen und daß jede dieser Gruppen mehr oder minder vollständig von Blutkapillaren und feinen Fasern, denen man die Zugehörigkeit zu Gefäßwänden nicht immer anerkennt, eingeschlossen ist. Zwischen den großen Kugeln einer Gruppe bestehen Septen, in denen zahlreiche feine, zum Teil stark, zum Teil schwach lichtbrechender, allerfeinster Kugeln erkennbar sind. Setzt man nun Essigsäure zu dem Präparat, so tritt in jeder „Gruppe“ ein runder bis leicht ovaler Kern hervor — wenn die einzelnen Kugeln nicht schon zu einer Kugel oder wenigen Kugeln zusammengeflossen sind — außerdem aber verschwindet ein Teil der feinsten Kugeln fast völlig, während ein anderer Teil, die stark lichtbrechenden, noch deutlicher hervortritt. Um diesen Vorgang zu verfolgen, ist es nötig, sich diejenigen Zellen — denn um solche handelt es sich bei den „Gruppen“ — auszusuchen, in denen die schwach lichtbrechenden vor den stark leuchtenden Kügelchen überwiegen.

Fixiert man das Gewebe z. B. in Orthscher Mischung, so treten an Gefrierschnitten die Verhältnisse ähnlich wie an den frischen Präparaten, nur noch deutlicher, hervor. Setzt man einen solchen Gefrierschnitt mehrere Stunden lang Osmiumdämpfen aus, so sieht man bei mikroskopischer Betrachtung, daß die stark leuchtenden Kugeln sich in den verschiedensten Abstufungen, vom blassen Graugrün — besonders die kleinsten — bis zum dunkeln Schwarz hin gefärbt haben, daß aber ein Teil der allerfeinsten Kügelchen noch die gleiche Farblosigkeit oder blaß gelblichgrüne Färbung behalten hat, wie vor der Behandlung mit Osmiumdämpfen.

Legt man andere Schnitte auf Stunden in konzentrierte alkoholische Scharlachrot- bezw. Sudanlösung (70-proz. Alkohol), so hat man entsprechende Verhältnisse, nur daß die Farbe statt schwarz rot ist. Auch jetzt ist in einer Anzahl von Zellen — die um so spärlicher sind, je älter der Embryo ist — feinste Kügelchen, an denen sich nichts von Rotfärbung erkennen läßt.

Da sich in den Zellen nun außerdem alle Grade der Anfüllung bis zum Zusammenfließen der Kugeln zu einem großen Tropfen verfolgen lassen, so kann es nach allem Gesagten keinem Zweifel unterliegen, daß wir es hier mit Fettzellen zu tun haben.

Es handelt sich um jene Zellen, die schon Kölliker vor 50 Jahren beschrieben hat und die nachher von einer Zahl anderer Autoren weiter untersucht sind. Der Hauptsitz dieser Fettgewebsläppchen sind Achsel- und Inguinalbeuge, Nierengegend und Unterhautgewebe. Den Zoologen sind sie bekannt als Winterschlafdrüse bei Winterschläfern, Nackenlappen bei Kaninchen, braunes Fett usw. In der menschlichen Pathologie sind Tumoren, Lipome, von Borst und Merkel be-

schrieben, die aus jenen Zellen aufgebaut waren. Die Beschreibung der Gebilde in der Literatur bezieht sich hauptsächlich auf die morphologischen Verhältnisse. Löwe und Metzner haben sich besonders eingehend damit beschäftigt und aus ihnen zugleich die physiologischen feinsten Vorgänge in den Zellen zu deuten gesucht. Die Arbeit von Löwe konnte, da er keine Fettfärbung anwandte, zu keinem auch heute noch gültigen Ergebnis führen. Löwe nimmt eine „Aufnahme“ von „Fettplasmatröpfchen“ in die Zellen an, die sich dann — soweit seine Beschreibung ersehen läßt — in Fettropfen umwandeln sollen. Er unterscheidet sich dadurch prinzipiell von Metzner, der wohl als erster die direkte Umwandlung der granulären Protoplasmabestandteile dieser Zellen in Fett beschreibt. Hammar ist meines Erachtens im Irrtum, wenn er meint, daß Löwe schon 12 Jahre vor Metzner das gleiche beschrieben und in gleicher Weise gedeutet habe. Metzner untersuchte unter Altmanns Leitung die Fettkörper in der Achselhöhle neugeborener Katzen. Wenn diese Tiere noch nicht gesogen haben, so sind die „Fettzellen“ nach Metzner noch völlig fettfrei. Man erkennt dann schon am frischen Präparat die starke Granulierung des Protoplasmas, die er dann besonders gut sah nach Fixierung in Altmannschem Gemisch und Färbung der Schnitte mit Säurefuchsin ebenfalls nach Altmann. Haben die Tierchen einen Tag gesogen, so erkennt man in den Schnitten zweierlei Granula: rote „Vollkörner“ und geschwärzte, letztere zum Teil als „Vollkörner“, zum Teil als „Ringkörner“. Letztere sind kleine und größere Granula, von denen sich nur die äußeren Teile mit Osmium geschwärzt haben, die dann in den Schnitten in Form von schwarzen Ringen hervortreten. Diese umschließen dann eine Vakuole, die Metzner mit Altmann als die Stellen ansieht, in denen Fett gelegen hat, das keine Reduktion der Osmiumsäure bewirkt hat und durch die nachfolgende Alkoholbehandlung ausgewaschen ist. Nach Altmanns Untersuchung reduziert bekanntlich nur Olein und Oleinsäure die Osmiumsäure. In manchen dieser „Ringkörner“ sollen aber auch noch Reste von roten Granulis, d. h. mit Säurefuchsin gefärbten granulären Protoplasmateilen, die also nicht Fett sind, erkennbar sein.

M. Heidenhain macht in seinem kürzlich erschienenen Werke „Plasma und Zelle“ gegen die Präparate von Altmann und seinem Schüler Metzner mehrere Einwände, besonders gegen die zum Einbetten nötige Alkoholbehandlung, weil diese Kunstprodukte bewirke. Um nun diesem Einwurfe von vornherein zu begegnen, habe ich Gefrierschnitte ohne jegliche Alkoholbehandlung Osmiumdämpfen ausgesetzt — die oben beschriebenen sind solche — und kann mich, nachdem ich die Präparate mit Scharlachrotfärbung kontrolliert habe, der Ansicht von Metzner und Altmann in bezug auf diese Zellen im großen und ganzen anschließen und glaube schon nach dem Gesagten, daß die beste Deutung die ist, die eine Umwandlung der granulären Protoplasmabestandteile in Fett annimmt. Als Gründe dafür fasse ich hier nochmals zusammen:

Die genannten Zellen enthalten im frischen wie im fixierten Zustande — und zwar habe ich die verschiedensten Fixierungsmittel angewendet: Formalin, Orthsche Mischung, Alkohol und Zenkersche Flüssigkeit — protoplasmatische Granula, an denen mit Wahrscheinlichkeit schon am frischen Objekte, mit Sicherheit aber bei Färbung mit Osmium oder Scharlachrot bezw. Sudan alle Uebergänge zu Fettgranulis erkennbar sind.

Es sei hier eingeschaltet, daß ich eine Mitfärbung der Intergranularsubstanz bei Scharlachrot- bezw. Osmiumbehandlung nirgends mit einiger Sicherheit habe erkennen können. Als weiteres möchte ich hier noch erwähnen, daß ich die Befunde Metzners, der in den Ringkörnern noch Protoplasmareste erkannte, an meinen entsprechend behandelten Präparaten nicht habe machen können. Metzner hat darin einen weiteren Beleg für die Umwandlung in Fett gesehen. Ich halte diese Differenz in unseren Ergebnissen indes gegenüber den sonstigen gleichlautenden für unwesentlich.

Um nun die ganze Theorie aber auch noch weiterhin stützen zu können, habe ich an dünnen Paraffin- bezw. Celloidinschnitten, die ich nach Fixierung der Präparate in Orthscher Mischung oder Zenkerscher Flüssigkeit herstellte, noch eine besondere Färbung vorgenommen, über die ich in einem weiteren Vortrage Ihnen noch kurz zu berichten mir erlauben werde. Ich habe die Schnitte zumeist 12—24 Stunden mit Alaunkarmin vorgefärbt und sie dann mit einer in dem späteren Vortrage zu besprechenden Anilinblau-Orange G-Lösung nach Mallory behandelt und in Kanadabalsam nach entsprechender Vorbehandlung eingeschlossen. Das Fett war also entfernt. Ich erlaube mir, Ihnen hier zwei Mikrophotogramme von derartigen Präparaten herumzugeben, von denen das eine (s. Fig. 1) die Zellen bei mäßiger, das andere (Fig. 2) bei stärkerer, aber noch nicht vollständiger Fettanfüllung darstellt. Die Aufnahmen sind bei der gleichen 400-fachen Vergrößerung von Paraffinpräparaten gemacht.

Man sieht — zunächst an den Präparaten, die das jüngere Stadium darstellen und von denen ich Ihnen einige im Mikroskopiersaal aufgestellt habe — bei schwacher Vergrößerung ein stromabildendes, blaugefärbtes Bindegewebe, in dem ovale oder rundliche Zellterritorien durch ihre dunkelblaue Färbung und die scharfe Abgrenzung der Läppchen auffallen. In jedes der Läppchen tritt ein kleiner Arterienast, wie Sie das besonders deutlich an dem aufgestellten Präparate erkennen können, in dem die Blutgefäße mit rotem Leim künstlich injiziert sind. Der Ast löst sich in ein äußerst dichtes Netz von Kapillaren auf, die bedeutend zahlreicher sind, wie z. B. in der ebenfalls in dem Präparate vorhandenen Lymphdrüse oder selbst in der Muskulatur, oder gar in dem umgebenden Bindegewebe. Bei starker Vergrößerung erkennt man nun die Beschaffenheit jener stark gefärbten Zellen: sie sind, wenn sie erst wenig oder keine Fettvakuolen enthalten, 20—25 μ groß und haben einen runden, 5—7 μ großen Kern. Letzterer hat deutliches Gerüst, dieses wie die Membran rot gefärbt, oft auch ein orangefarbiges Kernkörperchen. Das Protoplasma selbst zeigt eine Doppelfärbung. In den jüngeren, an Vakuolen armen Zellen wird der Protoplasmaleib von einem dickfädigen Netz blauer Maschen gebildet, die vielleicht nur Durchschnittsbilder von Waben darstellen. Die Maschen selbst sind zum Teil ungefärbt und dürften dann, besonders wegen ihrer kreisrunden Gestalt, als von ausgewaschenen Fetttröpfchen herrührend zu deuten sein, zum anderen Teil werden die feinsten Maschen von je einem blaßorange gefärbten Granulum ausgefüllt. Die kleinsten Vakuolen stimmen in ihrer Größe etwa mit den gefärbten Granulis überein, doch kommen auch bei letzteren sowohl in den einzelnen Zellen wie auch bei den verschiedenen Individuen Schwankungen in der Größe vor. Durchschnittlich sind sie etwa so groß wie ein Staphylococcus. Die Fettvakuolen nehmen, offenbar durch Zusammenfließen der kleineren, an Größe zu. Betrachtet man die Zellen

nun in einem etwas vorgeschritteneren Stadium, wie es etwa von Fig. 2 dargestellt wird, so wird hier die Anordnung noch klarer. Man sieht das Protoplasmanetz stark gelichtet und gerade in diesen Bildern kommt es nun am schönsten zum Ausdruck, wie die noch vorhandenen kleinsten Maschen teils mit einem orangefarbigen Granulum angefüllt, teils infolge des Auswaschens des Fettes leer, aber noch von gleicher Größe wie die ersteren sind. Es kommt die Deutlichkeit teils durch die Lichtung zustande, teils dadurch, daß die einzelnen Maschen sich stellenweise nicht direkt berühren, sondern durch feine blaugefärbte Zwischenfäden miteinander verbunden sind. Man kann das wohl an einigen Stellen in Fig. 2 erkennen. Man denke sich das Maschenwerk blau, die Vakuolen zum Teil als solche, zum anderen Teil gelb ausgefüllt. Geht die Fettanfüllung weiter, so wird das Netzwerk streckenweise völlig unterbrochen, diese Strecken nehmen an Größe zu, bis das Netzwerk und die gefärbten Granula bis auf Reste um den an die Randteile der Zelle gedrängten Kern verschwinden und zuletzt sich nicht mehr von der eine jede Zelle einhüllenden Membran abgrenzen lassen. Damit ist die Fettzelle ausgebildet. Sie ist dann bei Kindern etwa 50 μ groß. Ob die Membran, die ja längst bekannt ist, nun von den Fettzellen, sei es auch auf einer früheren Stufe, gebildet wird, darüber möchte ich mich hier nicht weiter auslassen, zumal meine Untersuchungen darüber noch unvollständig sind. Jedenfalls hängen sie mit den hyalinen Fasern des von außen in und zwischen die Läppchen strahlenden Bindegewebes zusammen und mit den hyalinen Fasern, die, wie man an den Präparaten erkennt, auch entlang jeder Blutkapillare verlaufen und im Präparat blau gefärbt sind. Man bekommt von diesen Membranen, die sich auf den Durchschnitten als Fasern darstellen, einen ähnlichen Eindruck wie von den in gleicher Weise darstellbaren Gitterfasern der Leber. Auch diese Präparate lassen meines Erachtens nun als richtige Deutung die oben bereits gegebene zu, indem ich hier besonderes Gewicht auf die Anordnung des Zellprotoplasmas legen möchte: die Maschen sind teils leer, teils haben sie gefärbten Inhalt, beides in gleicher Größe und Anordnung.

Daß es sich hier um Kunstprodukte handeln könnte, glaube ich schon dadurch ausschließen zu können, daß die gefärbten Präparate sich zwanglos aus der Beschreibung der frisch untersuchten Zellen erklären lassen. Auch die Regelmäßigkeit der Anordnung, ferner die Darstellbarkeit nach verschiedenen Fixierungsmethoden (allen oben genannten), sprechen gegen die Möglichkeit von Kunstprodukten. Erwähnen möchte ich noch, daß ich ähnliche Bilder, wie von den Fettzellen, auch bei Fett in größerer Menge enthaltenden Leberzellen zur Darstellung bringen konnte, wo doch das Vorhandensein von granulärer Struktur in den fixierten Präparaten nach den Versuchen von Schmaus und Albrecht an überlebenden Zellen auf einer ganz bestimmten und jener Struktur mehr oder minder ähnlichen Anordnung der Protoplasmabestandteile beruht.

Zum Schluß seien noch einige Bemerkungen allgemeiner Art über die beschriebenen Zellen gestattet.

Seit langem herrscht ja schon der Streit, inwieweit wir mit Toldt die Fettzellen als Zellen eigener Art anzusehen haben, die nach Kölliker von Bindegewebszellen abstammen, inwieweit wir sie mit Flemming einfach für fettaufnehmende Bindegewebszellen halten müssen, die ihr

Fett bei Zuständen der Atrophie oder Degeneration verlieren und zu hyaline Fasern bildenden Bindegewebszellen werden können.

Ich möchte mich nun schon hier dahin äußern — und manche, die die Präparate sehen, werden sich mir wohl anschließen — daß die dargestellten Bilder doch für die Spezifizität dieser Zellen zu sprechen scheinen.

Bemerken möchte ich noch, daß ich die geringsten Grade der Fettanfüllung bei an Sclerema neonatorum zugrunde gegangenen, wenige Tage alten Kindern beobachtet habe. Es könnte scheinen, daß es sich hier um atrophische Zustände der Fettzellen handle. Nach Metzners Versuchen an Kätzchen nimmt das Fett bei jugendlichen Fettzellen, wenn man die Tiere hungern läßt, ab und die Protoplasmagranula vermehren sich wieder. Ich würde eher denken, daß die Zellen noch nicht normale Mengen von Fett aufgenommen hatten, denn erstens fand ich, wenn auch bedeutend spärlicher, jene fettarmen Zellen bei normalen Neugeborenen, wo von Atrophie keine Rede sein konnte, zweitens waren besonders in dem einen Falle von Sclerem die Membranen um die Fettzellen herum sehr spärlich ausgebildet, während doch sonst gerade sie bei atrophischen Zuständen sich zu verdicken pflegen. Inwieweit die Erscheinung überhaupt mit dem Sclerem zusammenhängt, das zu erörtern würde hier zu weit führen.

Ferner möchte ich noch, um auf eingangs Gesagtes zurückzukommen, darauf hinweisen, wie große Aehnlichkeit die beschriebenen Vorgänge mit denen haben, die Arnold in so sorgfältiger und eingehender Weise an Bindegewebs- wie Parenchymzellen (Leber, Niere etc.), nicht zuletzt auch an den eosinophilen Leukocyten beschrieben hat, wobei er das Auftreten von granulären Zellbestandteilen auf die Arbeit der „Plasmosomen“ bezw. ihre Umwandlung besonders in Fett- und Eisengranula zurückführt.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVII.

Fig. 1. Fettkörper der Axilla. St., ♂, 6 Tage alt, 42 cm lang, 2180 g Geburtsgewicht. Alaunkarmin; Anilinblau-Orange. Maßstab 1:400. *a* Zelle mit zwei Fettvakuolen und zahlreichen (im Präparat mit Orange gefärbten) Protoplasmagranulis. *b* Zellkerne. *c* Blutkapillaren.

Fig. 2. Fettkörper der Axilla. Neonatus, ♂, 54 cm lang, 3540 g. Alaunkarmin; Anilinblau-Orange. Maßstab 1:400. *a* Ziemlich starke Fettfüllung. Große Maschen leer, feine mit (im Präparate orangefarbigen) Protoplasmagranulis. *b* Gefüllte Fettzelle.

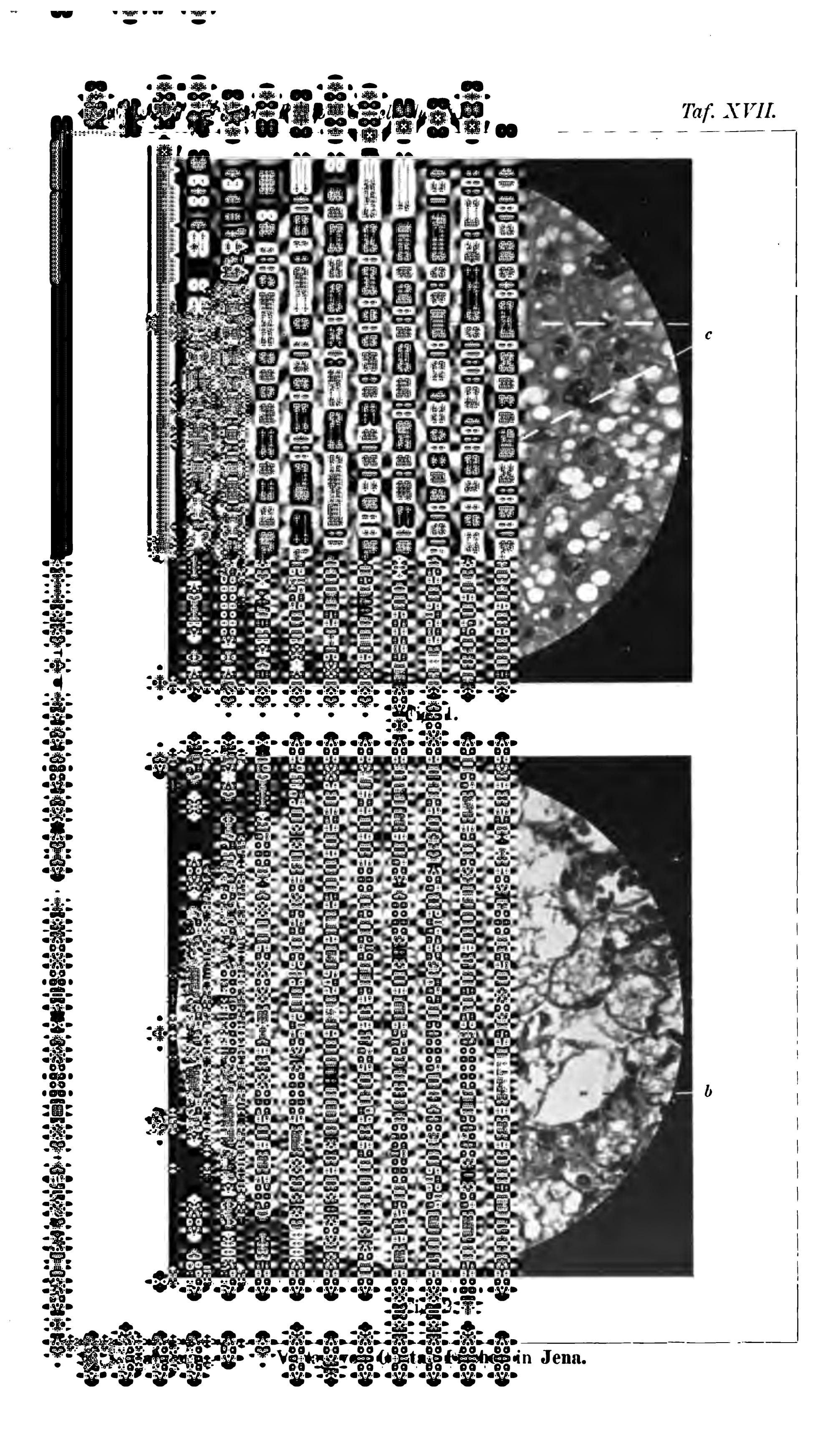


Fig. 1.

Fig. 2.

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

XLV.

Herr S. Saltykow-St. Gallen:

Ueber die Entstehung der hyalinen Körperchen.

Die sogenannten hyalinen, kolloiden, fuchsinophilen oder Russelschen Körperchen scheinen auf den ersten Blick unserer Aufmerksamkeit kaum wert zu sein, so nebensächlich ist ihr Befund und so bedeutungslos sind sie für die Entstehung und den Fortgang der lebenswichtigen pathologischen Prozesse, bei welchen sie gelegentlich angetroffen werden.

Und doch haben diese Körperchen eine ganz ansehnliche Literatur zutage gefördert und fahren fort auch jetzt noch die Untersucher lebhaft zu beschäftigen.

Dieser Umstand und speziell die in der vorletzten Tagung der Pathologischen Gesellschaft im Anschluß an einen Vortrag von Sternberg[1]) stattgehabte Diskussion über die Entstehungsweise dieser Gebilde haben mich bewogen, auf dieses Thema zurückzukommen.

Das Interesse, welches man diesen Körperchen schenkt, ist leicht erklärlich: es sind dies sehr typische, leicht auffallende Gebilde, über deren Morphologie sämtliche Autoren einig sind, welche aber ihrem Wesen und ihrer Entstehung nach sich scheinbar in gar kein Kapitel der allgemeinen Pathologie unterbringen lassen.

Das Aussehen dieser Gebilde ist schon so oft beschrieben worden, daß ich es ohne weiteres als allgemein bekannt voraussetzen darf.

Ich halte dieses Aussehen für ein so typisches, daß ich glaube, weniger Reserve üben zu müssen, als dies z. B. Lubarsch und Sternberg tun und nach mehrjähriger spezieller Berücksichtigung dieser Körperchen bei der Untersuchung verschiedenster Objekte behaupten zu dürfen, daß es sich immer um die gleichen Gebilde handelt, sei es in der Magenschleimhaut, in Tumoren, im Rhinoskleromgewebe in verschiedenen spezifischen und nicht spezifischen Granulomen, im Muskelgewebe, in Lymphdrüsen, im Knochenmark oder Gehirn.

Die ursprüngliche Anschauung von Russel, daß es sich dabei um Geschwulstparasiten handle, oder die ziemlich verbreitet gewesene Meinung, daß sie aus Rhinosklerombacillen entstehen, können wir wohl schon wegen dieser großen Ubiquität der Körperchen als widerlegt betrachten.

Die zwei Anschauungen über ihre Entstehung, die hier in Betracht kommen, sind die folgenden: entweder sind es degenerierte Gewebszellen oder Produkte der roten Blutkörperchen.

Als ich diese letztere Anschauung vor nunmehr 10 Jahren vertrat[2]), lagen nur zwei bezügliche Angaben vor: von Schirren und von Touton. Seither hatte ich die Genugtuung, die Zahl der Anhänger dieser

1) Ueber perniziöse Anämie.
2) Virchows Arch., Bd. 153, 1898.

Anschauung stetig wachsen zu sehen. Es haben sich derselben Anna Saltykow[1]), Konstantinowitsch[2]), Sternberg, Rössle[3]), Mönckeberg[3]) angeschlossen.

Auch hat der meines Wissens zuerst von mir angegebene positive Ausfall der Eisenreaktion, was eine sehr wichtige Stütze dieser Anschauung bedeutet, Bestätigung gefunden [Anna Saltykow, Konstantinowitsch, Sternberg, Mönckeberg gegenüber dem negativen Resultat von Fabian[4])].

Weniger günstig steht es mit der hauptsächlich von Touton und mir gemachten Beschreibung ihrer Entstehung innerhalb der Blutgefäße, was schon vorher von Schirren, George Dean und May gelegentlich gesehen worden ist. Meines Wissens ist diese Anschauung seit meiner Arbeit nur von Anna Saltykow bestätigt worden. Darauf kommen wir später nochmals zurück.

Und nun gehen wir zu der zuerst erwähnten Anschauung von der Entstehung der hyalinen Körperchen aus Zellen über. Es ist ihre Entstehung aus Leukocyten, Bindegewebszellen, Mastzellen, Endothelien, Epithelien und in der neueren Zeit aus Plasmazellen beschrieben worden. Dabei besteht eine Reihe von Angaben, welchen zufolge die hyalinen Körperchen sich aus den präexistierenden Granula bilden sollen.

Von besonderem Interesse sind die neueren ausführlichen Bestätigungen durch Schridde[5]) und Fabian der Unnaschen Angaben über ihre Entwicklung aus Plasmazellen.

Während früher eine Bildung der hyalinen Körperchen nur aus acidophilen Granula angenommen wurde, nahm man später an, daß auch die basophilen (Lubarsch) und die neutrophilen (Schridde) Zellgranula erst durch einen unbekannten Vorgang zu acidophilen Granula und dann zu hyalinen Körperchen werden können.

Ich habe schon erwähnt, daß in bezug auf die Morphologie der Körperchen eine vollständige Einigkeit unter den Vertretern der beiden Hauptanschauungen herrscht.

Nicht nur die verschiedenen Formen der größeren Gebilde sind allgemein anerkannt, sondern es sind von verschiedenen Autoren auch die kleinen Kügelchen und Körnchen gesehen worden, die in den Zellen dabei angetroffen werden. Allein die Deutung dieses letzteren Befundes ist eine verschiedene; die kleinsten und die etwas größeren, mit der Gram-Weigertschen Methode besonders scharf darstellbaren Körnchen und Kügelchen, welche neuerdings von Schridde und Fabian in den Plasmazellen gesehen wurden, habe ich seinerzeit in verschiedenen Zellen: Bindegewebszellen wie Epithelien beschrieben und die Eisenreaktion an denselben erhalten können.

Gerade das Vorkommen von diesen kleineren und kleinsten Gebilden in den verschiedensten Zellarten spricht meines Erachtens ganz besonders für ihre Entstehung außerhalb der Zellen aus einer gemeinschaftlichen Quelle. Angenommen, daß die verschiedensten Zellgranula (auch die von Schridde beschriebenen neutrophilen Granula der Plasmazellen) acidophil werden können, um dann zu hyalinen Körperchen heranzuwachsen und zusammenzufließen, wird uns der Umstand doch ganz unverständlich

---

1) I.-D. Zürich, 1901.
2) Virchows Arch., Bd. 167, 1902.
3) Diskussion zum Vortrag Sternberg.
4) Centralbl. f. Pathol., 1907.
5) Arch. f. Dermat., Bd. 73, 1905 u. Diskussion zum Vortrag Sternberg.

bleiben, daß im Bereiche der hyalinen Körperchen Zellen verschiedenster Art, darunter auch solche, bei welchen sonst keine Granula bekannt sind, chemisch gleich beschaffene Körner in ihrem Protoplasma entstehen lassen. Ich finde nämlich nicht selten in der Umgebung der hyalinen Körperchen Gram-positive, zum Teil eisenhaltige Körnchen und Kügelchen sowohl in Bindegewebszellen als in Epithelien, Endothelien und Plasmazellen. Meiner Meinung nach ist es eben unmöglich, diesen Befund anders zu erklären, als durch phagocytäre Aufnahme einer fremdartigen Substanz durch die verschiedenen Zellen. Ich rechne unbedingt auch die pseudoeosinophilen gelapptkernigen Leukocyten hierher, die man gelegentlich neben den hyalinen Körperchen vorfindet.

Der Umstand, daß man bei Rhinosklerom in den Zellen neben hyalinen Kugeln auch Bacillen antrifft, spricht meines Erachtens gerade besonders deutlich für die phagocytäre Entstehung der Kugeln. Ist es doch das Typische der Phagocyten, daß man in denselben verschiedenartige Einschlüsse nebeneinander vorfindet.

Welche kann aber die gemeinschaftliche Quelle der eigentümlichen hyalinen Substanz sein? Viele, auch Gegner des Zusammenhanges der hyalinen Körperchen mit den roten Blutkörperchen, geben zu, daß die färberischen Reaktionen dieser Gebilde derjenigen der roten Blutkörperchen entsprechen. Auch die Gram-Weigertsche Färbung macht hier, entgegen manchen Literaturangaben, keine Ausnahme; die roten Blutkörperchen zeigen oft diese Färbung und gerade speziell die kugelförmigen „hyalinen“ roten Blutkörperchen, die man ja nicht selten auch außerhalb der Fälle mit hyalinen Körperchen zu sehen bekommt.

Blutaustritte findet man neben den hyalinen Körperchen oft; man kann den Zerfall der roten Blutkörperchen deutlich verfolgen; ganze rote Blutkörperchen oder ihre Zerfallsprodukte wandeln sich zu glänzenden Kugeln und Körnchen um, die ja nicht bloß in den Zellen eingeschlossen, sondern auch frei im Gewebe angetroffen werden. Die Lagerung der Körperchen in der Umgebung von Blutgefäßen gibt ja auch Schridde zu. Durch diese Tatsache erkläre ich auch das von Schridde und Fabian betonte topographische Zusammentreffen der hyalinen Körperchen und der Plasmazellen: diese treten ja ebenfalls hauptsächlich um die Blutgefäße herum auf. Ferner läßt sich der Zusammenhang der hyalinen Körperchen mit den Plasmazellen dadurch erklären, daß das Stadium des Auftretens der Plasmazellen im entzündeten Gewebe gerade dasjenige ist, in welchem auch Blutgefäße neugebildet werden und die meisten kleinen Blutungen zustande kommen, auf welche es gerade hauptsächlich ankommt. Uebrigens geben die beiden Vertreter der Plasmazellentheorie selbst an, daß eine Umwandlung von Plasmazellen zu großen kugelhaltigen Zellen nicht leicht festzustellen ist; abgesehen von der Protoplasmaveränderung werden auch die Kerne sehr bald atypisch.

Ich glaube also, daß von den Zellen aufgenommene Zerfallsprodukte der roten Blutkörperchen sich zusammenballen und es in dieser Weise zur Bildung großer Kugelzellen mit an der Peripherie plattgedrückten Kernen kommt; diese Zellen können genau das Aussehen beispielsweise der von Fett angefüllten Leberzellen besitzen, nur muß man sich das Fett durch die hyaline Substanz ersetzt denken. In denjenigen Fällen, wo der Kern als ein zackig begrenztes Gebilde innerhalb des hyalinen Körperchens vorgefunden wird, ist die Entstehung der Kugel aus dem Zusammenfließen von mehreren kleineren Gebilden besonders deutlich. Daneben können die Kugeln in derselben Weise auch außerhalb von

Zellen entstehen. Als Phagocyten funktionieren hauptsächlich sämtliche Zellen des Bindegewebes im weitesten Sinne des Wortes: Fibroblasten, Endothelien, Leukocyten und Plasmazellen.

Ganz abgesehen von meiner bisjetzigen Beweisführung, müßte ich die oben besprochene Vergrößerung der Zellgranula zu großen Klumpen und Tropfen von vornherein als wenig wahrscheinlich betrachten. Es wäre ein Prozeß, der einzig dastehen würde und sich mit gar nichts anderem in der Pathologie vergleichen ließe. Am allerwenigsten könnte ich einen solchen Vorgang als Degeneration bezeichnen (ebensowenig eine derartige Protoplasmaumwandlung ohne Beteiligung der Granula). Es wäre ja ein exquisit progressiver Prozeß. Diese Kugeln können ja so zahlreich und so groß werden, daß man die aus ihnen bestehenden Felder mit bloßem Ange sehen kann. Und das alles soll aus den winzigen Zellgranula entstanden sein und das soll eine Degeneration, einen regressiven Vorgang bedeuten? Sollte es tatsächlich der Fall sein, so würde ich meinen, daß wir uns doch noch überlegen müßten, ob es sich dabei nicht um lebendige Wesen handeln könnte, welche eventuell auch Carcinome erzeugen würden.

Ich halte aber die Annahme dieses fast unbegrenzten Wachstums und einer solchen Vermehrung der Zellgranula für so wenig plausibel, daß ich, wenn ich nicht überzeugt gewesen wäre, daß es sich dabei um Produkte der roten Blutkörperchen handelt, eine andere Substanz in den Geweben suchen würde, welche derartige Tropfen bilden und in dieser Form von Zellen aufgenommen werden könnte.

Anzunehmen, daß die verschiedenartigen Zellen im gegebenen Moment die Fähigkeit bekommen sollen, in ihrem Inneren eine sich rasch vermehrende, ihrem Wesen nach ganz unbekannte Substanz zu produzieren, ist mir nicht möglich.

Jetzt möchte ich noch kurz die, wie oben gesagt, ebenfalls von mir vertretene Anschauung behandeln, welcher zufolge die hyalinen Klumpen auch innerhalb von Blutgefäßen entstehen können.

Daß sie sonst frei in verschiedenen Hohlräumen bei Blutungen in dieselben zustande kommen können, beweist unter anderem der Befund von Nauwerck[1]) rosettenförmiger, aus roten Blutkörperchen entstehender Gebilde mit Eisenreaktion im Inhalt einer Tuboovarialcyste. Ich fand ähnliche Körper in Kropfcysten. In einer gewissen Beziehung zu diesem Befunde steht auch die Beschreibung von Wiget[2]) des Kautschukkolloides in Kröpfen; dieses kommt aus roten Blutkörperchen zustande und zeigt die Eisenreaktion.

Der Nachweis von hyalinen Körperchen in engen Kapillaren ist gewöhnlich recht schwierig, da ihre Wandungen in diesem Fall schwer erkennbar sind. Man findet aber manchmal längliche, cylindrische, scharf begrenzte Gebilde, welche der Form und der Lokalisation nach diesen entsprechen. Die runden Gebilde brauchen dabei gar nicht immer Querschnitte von Kapillaren darzustellen; es kommt viel häufiger vor, daß die roten Blutkörperchen sich bei dieser Form der Gerinnung zu Klumpen zusammenziehen, wobei die Kapillare zwischen den Klumpen zusammenfällt; seltener erstarrt der ganze Inhalt der Kapillare zu einem einzigen Cylinder. Hierdurch wird erklärlich, daß man meist rundliche und ovale Kapillarpfröpfe findet. Damit wird der Einwand hinfällig,

1) Münch. med. Wochenschr., 1905, S. 976.
2) Inaug.-Diss. Bern, 1906.

daß man mehr längliche Gebilde vorfinden sollte, wenn es sich um hyaline Thromben handeln würde (Konstantinowitsch). Der Zusammenhang der hyalinen Körperchen mit Kapillaren wurde von Anna Saltykow an Serienschnitten von Injektionspräparaten nachgewiesen.

Abgesehen von dem unmittelbaren Nachweis der Kapillarwand um die Kugeln herum, kann man sich durch das Studium des Verlaufs der Gefäße in typisch gebauten Geweben davon überzeugen, daß die hyalinen Körper gerade dort auftreten, wo normalerweise Kapillaren verlaufen. Am besten eignen sich zu diesem Vergleich die Kapillaren der Magenschleimhaut und der Papillen der Ovarialkystome in Fällen mit hochgradiger Hyperämie (in den Kystomen kommen die hyalinen Körperchen allerdings viel seltener als in der Magenschleimhaut vor).

Es fehlt aber auch an Fällen nicht, wo man sich ohne weiteres überzeugen kann, daß die Hyalinkugeln in den Kapillaren liegen. Am geeignetsten sind zu diesem Zweck dünne Paraffinschnitte.

Leichter ist der Nachweis der hyalinen Körperchen in den größeren Gefäßen mit typischer Wandstruktur. Hier muß man aber dem Einwand begegnen, daß es sich um ganz andere Bildungen handeln könnte, da es ja gelegentlich besonders große Klumpen sind. Es kann nur eine eigene eingehende Untersuchung geeignete Objekte helfen, bei welcher man verschiedenste Uebergänge zu typischen Kugeln in den kleineren Gefäßen und Kapillaren findet.

Die Vermutung von Konstantinowitsch, daß es sich dabei um postmortale Kunstprodukte handeln könnte, welche durch Fixierung hervorgerufen sein könnten, muß ich entschieden zurückweisen. Diese postmortale Homogenisierung des Blutes ist eine wohlbekannte Veränderung, die aber ihrem Aussehen nach gar keine Aehnlichkeit mit den uns beschäftigenden Gebilden besitzt.

Meine Herren! Ich würde es nicht versucht haben Sie von der Richtigkeit der Anschauung über die Entstehung der hyalinen Körperchen aus roten Blutkörperchen zu überzeugen, wenn ich nicht glauben würde, Ihnen beweisende Präparate vorlegen zu können. Ich habe es dabei vorgezogen, Präparate von hauptsächlich nur 3 Fällen aufzustellen, jedesmal aber mehrere verschiedene Stadien.

Es sind dies folgende Fälle:

1) Membrana pyogenes eines tuberkulösen Muskelabszesses mit dicht gelagerten zahlreichen Körperchen. Es bestehen zahlreiche Blutaustritte mit Phagocytose der roten Blutkörperchen und ihrer Zerfallsprodukte hauptsächlich seitens der Plasmazellen; es entstehen in dieser Art blutkörperchenhaltende Zellen und intracelluläre hyaline Körperchen.

2) Magenschleimhaut mit Lagerung der hyalinen Körperchen in den Kapillaren.

3) Ein papilläres Ovarialkystom. Es ist die Lagerung der hyalinen Körperchen, welche zum Teil Pigmentkörnchen enthalten, in den Kapillaren und größeren Blutgefäßen deutlich erkennbar. Sowohl die Wand als das Lumen der Gefäße sind um die hyalinen Körperchen herum sichtbar. Die Endothelkerne sind vielfach an der Oberfläche der Körperchen erkennbar.

Diskussion:

Herr Lubarsch: Ich muß durchaus auf dem Standpunkt verharren, daß die Entstehung der hyalinen Körperchen eine sehr verschiedenartige

sein kann. Daß stets Blutaustritte zu ihrer Entstehung Anlaß geben, halte ich schon deswegen für ausgeschlossen, weil diese Körperchen keineswegs sich nur in pathologischen Bildungen, sondern in allen möglichen normalen Organen der verschiedensten Tiere finden. Hier ist die Eisenreaktion fast stets negativ, am häufigsten findet man sie positiv in der Magenschleimhaut bei perniziöser Anämie. Im übrigen findet man so charakteristische Uebergänge zwischen Zellgranulis und hyalinen Körperchen, daß an einer Umwandlung kaum zu zweifeln ist; Wachstum — im Sinne wirklich progressiver Vorgänge — der Granula kommt natürlich nicht in Betracht, sondern nur Quellung durch Wasseraufnahme und Zusammenfließen der gequollenen oder sich auflösenden Granula. Daß auch Bilder vorkommen, die auf eine Entstehung aus roten Blutkörperchen hinweisen, gebe ich zu; aber das ist durchaus selten. Bei weitem das Häufigere ist die Bildung aus Zellgranulis.

Herr Saltykow: Ich glaube, daß typische hyaline Körperchen der verschiedensten Gewebe identische Gebilde sind. Natürlich kommen sonst verschiedenartigste homogene Schollen im Gewebe vor, welche auch anders entstehen, aber dann meiner Meinung nach auch keine „hyalinen Körperchen" darstellen.

Herr Sternberg: Ich möchte die Diskussion nicht zu weit ausspinnen, muß aber bemerken, daß ich, wie eben Herr Lubarsch ausführte, gleichfalls die Anschauung vertrete, daß die hyalinen Körperchen verschiedene Entstehung haben können. Ich meine gleichfalls, daß nur ein Teil der Körperchen Eisenreaktion gibt, namentlich in der Magenschleimhaut, und verweise diesbezüglich wie hinsichtlich der Entstehung aus roten Blutkörperchen auf meine Ausführungen auf unserer Tagung in Stuttgart.

Ich möchte nur noch dagegen Stellung nehmen, daß die Ableitung gewisser hyaliner Körper aus Rhinosklerombacillen von Saltykow rundweg abgelehnt wird. Ich möchte an dieser Erklärung, die, wenn ich nicht irre, von Paltauf zuerst ausgesprochen wurde und auch von der Marchand-Schule vertreten wird, festhalten und glaube, daß sie für bestimmte Formen unverändert Geltung hat.

Herr Aschoff: Ich habe die Präparate des Kollegen Saltykow gesehen und habe mich nicht von der Entstehung aus roten Blutkörperchen überzeugen können. Für seine Angabe, daß die von ihm demonstrierten Zellen in Blutgefäßen liegen, möchte ich bitten, Injektionspräparate vorzulegen. Daß an den Endothelien der Gefäße hyaline Kugeln auftreten können, davon kann man sich ja leicht an den Lebervenen überzeugen, worauf Recklinghausen häufig hingewiesen hat.

Herr Albrecht: Was die mikroskopischen Präparate Saltykows betrifft, so habe ich davon denselben Eindruck wie Herr Aschoff bekommen. Doch muß ich hier an die hyaline Kapillarthrombose erinnern, von der schon, wie ich glaube, v. Recklinghausen die Entstehung aus roten Blutkörperchen annahm. Ich hatte Gelegenheit, bei Pertussis in der weißen Markmasse des Gehirns häufig solche hyaline Kapillarthromben in enormer Zahl zu sehen und die Entstehung derselben aus roten Blutkörperchen beobachten zu können. Das geschieht, glaube ich, häufig bei Intoxikationsprozessen überhaupt. Es gibt eben verschiedene Arten von Hyalin und Hyalinkörperchen.

Herr Versé: Auch ich möchte annehmen, daß die Genese der hyalinen Kugeln nicht einheitlich ist; sie können aus verschiedenen Zellen, besonders aus Plasmazellen hervorgehen. Neben den Morulaformen kommen auch homogene Kugeln vor; vor allem aber scheint mir gegen eine Entstehung der fraglichen Gebilde durch Phagocytose roter Blutkörperchen in Zellen der Umstand zu sprechen, daß die Körperchen im frischen Zustand farblos und die Granula kleiner sind als die roten Blutkörperchen. Eine Eisenreaktion habe ich bei meinem Tumormaterial an den Körperchen nicht erzielen können.

Herr Saltykow (Schlußwort): Auch ich habe die hyalinen Körperchen in normalen Geweben vom Menschen und von Tieren gesehen, aber ich glaube, daß kleine Blutaustritte regelmäßig auch in scheinbar normalen Organen vorkommen, z. B. infolge vorübergehender Hyperämie.

Die Eisenreaktion haben weder ich noch andere Autoren in sämtlichen hyalinen Körperchen gesehen, es handelt sich eben um verschiedene Umwandlungsstadien der roten Blutkörperchen; nicht anders liegen ja die Verhältnisse auch bei dem Blutpigment; was die Farbe der hyalinen Körperchen im ungefärbten Präparat anbelangt, so sind auch hier dieselben Schwankungen vorhanden: bald sind die Körperchen gelblich, bald sind sie farblos; auch die roten Blutkörperchen besitzen schon in normalen Geweben ein sehr verschiedenes Aussehen und verschiedene färberische Reaktionen. Injektionen von Blutgefäßen sind von Anna Saltykow vorgenommen worden und es wurde auch in dieser Weise der Zusammenhang der Körperchen mit den Kapillaren festgestellt. Ich habe nicht gemeint, daß nur eine Vergrößerung einzelner Granula angenommen wird, ich meinte eine Zunahme der betreffenden Substanz durch Vergrößerung, Vermehrung und Zusammenfließen der Granula. Die exquisite Vermehrung der Substanz kann ich aber nicht als einen regressiven Prozeß bezeichnen.

XLVI.

Herr M. B. Schmidt-Zürich:

Ueber Schwund des Eisens in der Milz.

Ich möchte einige kurze Bemerkungen über den Abbau des Hämosiderins machen, über welchen wir noch sehr wenig wissen.

Wenn man Milzen mit anämischen Infarkten mikrochemisch auf Eisen untersucht, so zeigt sich mit großer Regelmäßigkeit, daß innerhalb des Infarktes die Eisenreaktion verschwunden oder, verglichen mit dem gesunden Gewebe in der Umgebung, stark verringert ist. Was man von körnigem Eisen noch findet, liegt gelegentlich wohl über das ganze Gewebe verstreut, besonders häufig aber an und in den Trabekeln, welche ja gegenüber dem Absterben eine größere Resistenz besitzen. Außerdem tritt bisweilen sowohl bei Berlinerblau- als bei Schwefelammoniumreaktion eine diffuse Eisenfärbung an solchen Gewebsteilen auf, welche in der gesunden Umgebung körniges Eisen enthalten, namentlich in den Pulpasträngen. Es hat also eine Lösung des Eisens stattgefunden. Aber es handelt sich nicht nur um eine Auslaugung desselben aus dem Pigment, sondern das ganze Hämosiderin verschwindet.

Solche anämische Infarkte schließen oft Hämatoidinnadeln in mehr oder weniger großer Menge ein: Also es wird im toten Gewebe nicht nur, wie bekannt, kein eisenhaltiges Pigment aus dem ergossenen Blute gebildet, sondern auch das präformierte geht zugrunde.

Offenbar geschieht dies schnell, innerhalb einiger Tage: Bei einem an Typhus in der 3. Woche Gestorbenen fand ich in der Milz eine keilförmige Nekrose, welche absolut eisenfrei war gegenüber einem sehr beträchtlichen Eisengehalt der übrigen Pulpa; hier dürfte die Nekrose kaum eine Woche bestanden haben. Vor allem aber sind die gewöhnlichen embolischen Milzinfarkte schon eisenfrei, wenn noch alle sonstigen Veränderungen an ihnen fehlen, Schrumpfung, Erweichung und namentlich Leukocyteneinwanderung. Also der Infarkt verliert sein Eisen nicht dadurch, daß es durch Zellen heraustransportiert wird, sondern dadurch, daß es an Ort und Stelle zerstört wird.

Wenn man nur mit der Eisenreaktion arbeitet, so wird man zunächst auf den Gedanken kommen, daß im Infarkt lediglich eine organische Bindung des Eisens entsteht, welche keine mikrochemische Reaktion gibt. Eine sichere Entscheidung darüber ist nur durch die chemische Analyse zu erhalten, welche bei der Geringfügigkeit des Materials ihre Schwierigkeit hat. Doch glaube ich nicht, daß es so ist: Zunächst habe ich durch Behandlung von Schnitten mit konzentrierter Salpetersäure das organische Material zerstört, so weit, daß sich damit eben nochmals die Reaktion anstellen ließ; und es gelang nicht, dadurch eine Eisenreaktion wieder zu erwecken. Ferner sprechen die erwähnten Umstände, daß eine diffuse Eisenreaktion in den Infarkten zustande kommt und an den der Reaktion unterworfenen Schnitten die braunen Körner nicht mehr vorhanden sind, dafür, daß das ganze Pigment unter Lösung des Eisens zerstört wird. Die Nekrose ist also ein Anlaß zum Abbau des Hämosiderins.

Normalerweise ist der Eisenbestand in Knochenmark und Milz einem fortwährenden Werden und Vergehen unterworfen (Quincke), die körnigen gefärbten, wie die ungefärbten Eisenverbindungen werden nicht dauernd gespeichert, denn sie vermehren sich nicht proportional dem Alter, sondern sie werden nur auf Zeit abgelagert und dann weiter verbraucht, und wir wissen, daß bei schweren Anämien die Organe ihr Eisen bis auf das letzte Körnchen verlieren können. Aber welche Vorgänge sich dabei an den Pigmentkörpern und den Geweben resp. Zellen, in denen sie liegen, abspielen, entzieht sich unserer Kenntnis. Von pathologischen Vorgängen, welche zum Untergang des Hämosiderins führen, ist meines Wissens nur einer durch Thoma und Panski (Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 31, 1893, S. 303) bekannt geworden: Wenn Thoma durch Unterbindung von Milzvenenästen eine starke Stauung mit Hämorrhagie im Milzgewebe erzeugte, so sah er aus letzterem das Eisen innerhalb $3^1/_2$—10 Tagen schwinden. Obschon er Zeichen von Gewebsnekrose, vor allem Kernschwund an den hämorrhagisch infiltrierten Teilen beobachtete, ist er doch der Meinung, daß der Pigmentschwund im lebenden Gewebe und durch das lebende Gewebe, durch einen Reduktionsprozeß infolge Sauerstoffmangels erzeugt werde. In den anämischen Milzinfarkten geht das Hämosiderin durch das Absterben des Gewebes verloren, vermutlich dadurch, daß bei demselben chemische Substanzen entstehen, welche mit dem Eisen lösliche Verbindungen eingehen; welcher Art dieselben sind (etwa Eisenlecithine?), läßt sich zunächst nicht sagen.

XLVII.

Herr C. Löwenstein-Zürich:

Einige Veränderungen an der Malloryschen Anilinblau-Orangefärbung.

Die von F. B. Mallory im Journ. of experim. medic., Bd. V angegebene Anilinblau-Orangefärbung hat mehrere Nachteile, die ihr den Weg zu allgemeinerer Verwendung erschweren. Zunächst ist sie nur für in Zenkerscher Flüssigkeit oder Sublimat, nach Schmorl auch für in Alkohol fixierte Gewebe anwendbar. Die Kernfärbung wird oftmals wenig scharf. Bei Celloidinanwendung färbt sich dieses bei der langen Zeit, die die Schnitte in der Farblösung liegen müssen (2 bis 20 Min.), zu stark mit.

Ich habe die Methode mehrfach abzuändern und zu verbessern versucht und glaube sie in folgender Form nunmehr empfehlen zu können. Vorausbemerkt sei, daß starke Leichenveränderungen das Ergebnis beeinträchtigen und die Präparate möglichst frisch zu fixieren sind. Fixierung: Zenkersche Flüssigkeit (bezw. solche mit Zusatz von Formol [5 Proz. nach Helly]), Sublimat, Alkohol, nach Orth, Wiesel; weniger gut ist reines Formalin in 10-proz. Lösung.

Gutes Auswaschen der Fixierungsflüssigkeit, darauf Nachhärten in Alkohol, möglichst lange, 8—14 Tage und länger. Besonders die Formalinpräparate sind mir nur dann einigermaßen gelungen, wenn sie sehr lange in Alkohol gelegen hatten.

Einbettung in Paraffin oder Celloidin. Letzteres entfärbt sich, wenn es vor der Aufbewahrung der Celloidinblöcke in Alkohol wasserfrei war, ziemlich gut beim Einlegen der gefärbten Schnitte in starken Alkohol.

Schnittdicke am besten nicht über 10 μ. Gefrierschnitte sind wenig brauchbar. Paraffin- und Celloidinschnitte müssen glatt und gleichmäßig geschnitten sein.

Vorfärbung der Schnitte mit Alaunkarmin, am besten 12—24 Stunden. Abwaschen in Wasser.

Einlegen der Schnitte in 1-proz. Phosphormolybdänsäurelösung auf 1 Minute oder länger (Glasnadeln!). Gründliches Abspülen in Wasser. Vielfach ist mir die Färbung auch ohne Behandlung der Schnitte mit dieser Lösung gelungen, so daß ich sie nur selten anwende.

Behandlung der so vorgefärbten Schnitte mit folgender Farblösung:

Anilinblau (Grübler)	0,2
Orange G "	1,0
Oxalsäure	1,0
Destill. Wasser	100,0

Dauer der Färbung 1—2 Minuten. Eine genaue Zeitangabe läßt sich nicht machen und tut man am besten, für die einzelnen Schnitt-

serien auszuprobieren. Ist die Färbung zu schwach, was man indes erst nach Abspülen in Alkohol unter dem Mikroskop erkennt, so kann man die Präparate noch einige Zeit in die Farblösung zurücklegen. Ist sie zu stark, d. h. hat das Zellprotoplasma zu viel Anilinblau angenommen, so sind die Präparate meistens nicht mehr zu verbessern, hin und wieder durch Behandlung mit konzentrierter Orangelösung.

Nach der Färbung: Abspülen in Wasser, Alkohol, in diesem auch Entwässerung, Xylol, Balsam. Das Ergebnis der Färbung ist ein ähnliches wie bei der ursprünglichen Malloryschen Färbung. Aber während bei dieser z. B. die roten Blutkörperchen und nicht selten auch anderes Protoplasma sich teils rot, teils orange färbte, besonders aber auch die Kernfärbung unsicher wurde, sind jetzt Kerngerüst und Kernmembran isoliert karminrot, Kernkörperchen orange, oxychromatische Substanz ebenfalls orange, basichromatische blau. Die Kerne heben sich gut vom Protoplasma ab. Dieses zeigt oft eine Doppelfärbung, z. B. in den Leberzellen, wo man in den Schnitten ein graublaues Maschenwerk und darin gelbe Granula erkennt. Aehnliches habe ich an Fettzellen schon in meinem ersten Vortrage beschrieben (s. o.). Die Erythrocyten färben sich am intensivsten mit Orange.

Besonders ist die Methode zur Darstellung der hyalinen Bindesubstanz, ihrem ursprünglichen Zwecke gemäß brauchbar. Sie färbt diese zwar nicht elektiv, leistet indes mehr als die van Giesonsche Färbung, wie man z. B. an den aufgestellten Leberpräparaten erkennt, wo die Gitterfasern deutlich dunkelblau hervortreten. In dem aufgestellten Präparat von einer Glandula submaxillaris bei lymphatischer Leukämie erkennt man die Membrana propria der Drüsenalveolen und das Reticulum des lymphatischen Gewebes, letzteres auch in dem aufgestellten Milzpräparat.

Schleim und Knorpelgrundsubstanz färben sich blau.

Bei Fixierung in Orthscher Mischung färben sich: Fibrin blau, Achenzylinder und Neurogliafasern blau.

Bei Fixierung in Alkohol und Zenkerscher Mischung bekommt man dagegen das Fibrin orange gefärbt. Achenzylinder blau bei Alkohol, Orange bei Zenkerscher Flüssigkeit.

XLVIII.

Herr F. Marchand-Leipzig:

Ueber die Folgen frühzeitiger Synostose der Schädelnähte für das Gehirn.

(Mit Demonstration.)

Bei einem etwa 30-jährigen Manne, der an einer akuten eiterigen Meningitis gestorben war und keine Zeichen von Idiotie dargeboten haben soll, fand sich bei der Sektion ein auffallend kleiner, aber ziemlich hochgewölbter Schädel (Horizontalumfang 47 cm, Frontalumfang 30 cm, Längsdurchmesser 15,6 cm, Querdurchmesser 13,7 cm) mit vollständiger Synostose der Sagittal-, Coronar-, Temporal- und Lambdanaht. Die Innen-

fläche des Schädeldaches zeigte sehr tiefe Impressiones digitatae und scharfe Juga; sehr eigentümlich war das Verhalten der Schädelbasis, die vorderen und mittleren Schädelgruben waren sehr stark vertieft, ganz besonders das Siebbein, welches den Boden einer trichterförmigen Einsenkung bildete. Der hintere Rand dieser Einsenkung wurde durch eine scharf hervortretende Querleiste nahe dem Vorderrande des Keilbeins begrenzt, vor der die Oberfläche des Keilbeins und der Siebbeinplatte steil (fast rechtwinklig) abfiel. Auffallend verändert war dabei die Form der Siebbeinplatte, die beiderseits zwei flügelförmige Fortsätze besaß, welche die Seitenwände des Trichters bildeten und sich am oberen Rande an die Orbitalfläche des Stirnbeins anschlossen. Leider war es nur möglich, das Schädeldach und den mittleren Teil der Basis zu erhalten und außerdem einen Gipsausguß des Schädels anzufertigen, der sehr auffällige Gestaltveränderung darbot. Im allgemeinen näherte er sich mehr der Kugelform, indem der Stirnteil sehr stark konvex nach abwärts gekrümmt war, und entsprechend der Trichterform des Siebbeins einen sehr stark ausgeprägten „Siebbeinschnabel" besaß. Die Schläfen- und Scheitellappen waren mit sehr stark hervortretenden Gyri versehen. Das Gehirn hatte ein Gewicht von 1250 g, war also keineswegs mikrocephal, wenn auch vielleicht 50 g auf Blutfülle und Exsudat abzurechnen waren. Die Form des Gehirns wich nach der Herausnahme nicht wesentlich von der normalen ab, wenn auch einige Furchen einen abnormen Verlauf zeigten, so besonders eine tiefe Furche, die die Fortsetzung der rechten Fissura Sylvii schräg über den Scheitellappen bildete, tiefe Prä- und Retrozentralfurchen — offenbar eine Folge der Zusammendrängung in der Richtung von vorn nach hinten. (Der Vortrag wird anderweitig ausführlich veröffentlicht werden.)

XLIX.

Herr Zieler-Breslau:

Ueber den Einschluss elastischer Fasern in die Epidermis.

Meine Herren! Vor mehreren Jahren habe ich in einer Arbeit aus dem Orthschen Institut[1]) die Vermutung ausgesprochen, daß der Einschluß elastischer Fasern in Epithelmassen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für eine maligne Wucherung des Epithels spreche; wenigstens hatte ich bei sonstigen sehr ausgedehnten atypischen Epithelwucherungen auch in Reihenschnitten niemals derartige Einschlüsse feststellen können. Allerdings hatte ich damals systematische Untersuchungen an atypischen gutartigen Epithelwucherungen nicht vorgenommen. Trotzdem ich jahrelang bei derartigen Untersuchungen besonders an einer großen Reihe von Unterschenkelgeschwüren sehr genau auf das Verhalten der elastischen Fasern geachtet habe, ist es mir niemals gelungen, Bilder zu sehen, wie ich sie in der erwähnten Arbeit in Krebsen der Haut beschrieben hatte. Zur eingehenden Untersuchung der atypischen Epithelwucherungen in

1) Ueber gewebliche Einschlüsse in Plattenepithelkrebsen usw. Archiv für Dermatologie, Bd. 62, 1902.

den Randpartien sich überhäutender Unterschenkelgeschwüre auf das Vorkommen eingeschlossener elastischer Fasern hatte mich besonders eine gelegentliche Mitteilung F. Henkes veranlaßt, daß er derartige Bilder bei einem Fall von Ulcus cruris gesehen habe; der Einschluß elastischer Fasern also nicht für die krebsige Natur der atypischen Epithelwucherung zu verwerten sei. Auch andere chronische Geschwürsbildungen (Röntgenulcera usw.) ergaben mir denselben negativen Befund, jedenfalls nie einen zweifellos positiven. Zufällig bin ich nun in den letzten Monaten in den Besitz einer Reihe von Präparaten gelangt, die in einwandsfreier Weise zeigen, daß ein Einschluß elastischer Fasern in atypisch wuchernde Epithelmassen vorkommt, denen jede Beziehung zu carcinomatösen Bildungen fehlt. Der Grund, weswegen ich Ihnen derartige Präparate hier vorführe, ist nicht die Tatsache des Einschlusses an sich, sondern der Umstand, daß ich glaube, an der Hand der Präparate Ihnen Aufschluß darüber geben zu können, unter welchen Bedingungen ein derartiger Einschluß zustande kommt. In allen diesen Präparaten handelt es sich um Prozesse, die zu einer Nekrotisierung des Epithels und der oberen Cutisschichten geführt haben. Gemeinsam ist ihnen außerdem, daß die Abgrenzung und Abstoßung dieser Nekrose, die stets das Gewebe nicht gleichmäßig betroffen hat, nur langsam erfolgt. Mit anderen Worten: es kommt nicht zu einer schnellen Demarkation. Infolgedessen hält die entzündliche Neubildung des Bindegewebes, die das geschädigte und absterbende Gewebe ersetzt, nicht Schritt mit dem lebhaft wuchernden Epithel. Weil nun die Nekrotisierung keine vollständige ist, dringt das neugebildete, lebhaft wuchernde Epithel in die zugrunde gehenden Bezirke ein und umwächst die am meisten widerstandsfähigen Elemente, die elastischen Fasern, die dann mit dem allmählich sich abstoßenden Epithel an die Oberfläche gelangen.

Die eine Gruppe dieser Präparate betrifft lupöse Hautstellen, die mit der sogenannten Quarzlampe (Quecksilberdampflicht) bestrahlt worden waren. Bei deren Anwendung kommt es im Gegensatz zu der der Finsen-Lampe zu einer Nekrose, zu einer so schweren Schädigung des Gewebes, daß die anregende, die Regeneration befördernde Wirkung des Lichtes demgegenüber zurücktritt. Demzufolge geht hierbei auch viel gesundes Gewebe zugrunde, während bei Bestrahlungen mit der Finsen-Lampe neben den epithelialen Elementen fast nur die pathologischen Elemente zerstört werden. Bei der Lichtbestrahlung nach Finsen kommen also mehr die heilsamen Wirkungen der Entzündung zur Geltung. So kommt es wohl, daß unter der Wirkung der Quarzlampe der regulierende Einfluß der Bindegewebsneubildung auf das den Defekt von der Peripherie her überwuchernde Epithel sich nicht geltend machen kann und dies in ganz atypischer Weise in die zugrunde gehenden Cutisbestandteile hineinwuchert. Wir sehen so alle Uebergänge von Anhäufungen elastischer Fasern dicht unter dem neuen Epithel, die in Gestalt, Stärke und Anordnung durchaus nicht denen des Papillarkörpers entsprechen (zweimal 35 Minuten bestrahlt, nach insgesamt 16 Tagen exzidiert), bis zu solchen, die in regelloser Weise teils in die atypischen Epithelzapfen, teils ins Deckepithel eingeschlossen sind, schließlich in der Hornschicht erscheinen und so in verhältnismäßig kurzer Zeit dann völlig abgestoßen werden (dreimal 35 Minuten bestrahlt, nach insgesamt 25 Tagen exzidiert). Auch schon 11 Tage nach der Bestrahlung war ähnliches zu sehen. Dieser Einschluß ist also nichts als ein Einwuchern des Epithels in zugrunde gehendes Gewebe, also eine rein vorübergehende Erscheinung.

Die zweite Gruppe derartiger Präparate, welche die gleichen Einschlüsse in noch schönerer Weise zeigen, stammen von Tuberkulinhautimpfungen nach von Pirquet[1]). Hier hatte das Tuberkulin in einzelnen Fällen zu einer langdauernden entzündlichen Infiltration der Impfstelle (Dauerreaktion) geführt, in der Regel mit Nekrotisierung der Umgebung des Impfstiches. Auch hier war es im weiteren Verlauf gelegentlich zu starker atypischer Wucherung des Epithels gekommen. Die eingeschlossenen elastischen Fasern, die sich außer in Epithelperlen in den parakeratotischen Hornmassen, bezw. in den Schorfresten besonders reichlich finden (4—5 Wochen nach der Impfung), verschwinden im weiteren Verlauf völlig, so daß in Präparaten, die einige Wochen später exzidiert worden sind, nichts Derartiges mehr festzustellen ist.

Die gleichen Bilder werden wohl bei genauer Untersuchung an allen sich überhäutenden Granulationsflächen (Ulcera jeder Art usw.) sich nachweisen lassen, wenn, wie hier, ein gewisses Mißverhältnis besteht zwischen der Bindegewebsneubildung (Ersatz des Cutisdefektes) und der Epithelwucherung.

Ehe man also den Einschluß elastischer Fasern ins Epithel bei atypischen Wucherungen für den Verdacht auf eine maligne Neubildung verwendet, müßte mindestens erst festgestellt werden, ob es sich um einen sehr chronischen Prozeß handelt. Liegen, wie hier, frischere Veränderungen vor, so ist der Einschluß elastischer Fasern jedenfalls nicht im Sinne eines aktiven Eindringens der atypischen Epithelwucherung in normales bezw. in nicht pathologisch verändertes Gewebe zu verwerten.

Diskussion:

Herr Henke: Bei weiterem Verfolg der Untersuchungen über das Verhalten der elastischen Fasern, zur Differentialdiagnose von Carcinom und atypischer Epithelwucherung, ist leider ein brauchbares Resultat nicht erzielt worden bei den Untersuchungen meines früheren Assistenten Dr. Stein.

L.

Herr Winkler-Breslau:

Perforation eines Speiseröhrengeschwürs.

Mit 1 Figur im Text.

Meine Herren! Ich möchte mir erlauben, Ihnen einen interessanten Fall aus der Pathologie des Verdauungskanals vorzustellen. Das Präparat, welches ich hier vorlege, habe ich bei der Sektion eines 57 Jahre alten Mannes gewonnen, der seit Jahren magenleidend war und bei der klinischen Untersuchung die Erscheinungen eines Magenkrebses darbot.

Mit wenigen Worten will ich auf den Verlauf der Krankheit und den Sektionsbefund hinweisen:

---

1) Bei Hautimpfungen mit filtrierten Karbolwasserextrakten aus der Leber kongenital-syphilitischer Föten wurde der gleiche Vorgang beobachtet.

Der 57-jährige Buchhalter F. ist bis zu seinem 24. Lebensjahre stets gesund gewesen. Damals stellten sich heftige Magenschmerzen ein, die nach der rechten Seite ausstrahlten (Patient hatte einige Jahre vorher andauernd stark getrunken). Die Schmerzen haben zeitweise nachgelassen, aber bis zum Tode angehalten.

4 Monate vor der Aufnahme in die medizinische Klinik stellte sich völlige Appetitlosigkeit ein und Erbrechen sämtlicher Speisen unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme. Der Kranke ist seitdem sehr stark abgemagert. Er wurde der hiesigen Universitätsklinik am 27. August 1903 zugeführt.

Sein Gewicht betrug nur 47 kg, der Hämoglobingehalt 1,8 (1 772 000 Erythrocyten: 14 600 Leukocyten).

Der Puls war regelmäßig kräftig, an der Herzspitze bestand ein systolisches Geräusch.

Leber und Milz waren nicht vergrößert.

Aus dem Magen wurden 1500 ccm grauschwarzer, kaffeesatzartiger Flüssigkeit entleert, der stark sauer riecht. Sie enthält keine freie Satzsäure, etwas Nukleinsäure, sehr viel Hefe und Sarcine. Die Magensonde läßt sich glatt einführen.

28. Aug. 1903 findet sich im Mageninhalt 0,6 ‰ Salzsäure, keine Milchsäure, die Gesamtazidität beträgt 41.

Patient hat, besonders in der Nacht, anfallsweise sehr heftige Schmerzen, die nach Morphium etwas nachlassen.

Am 3. Sept. abends 7 Uhr klagt der Kranke plötzlich über sehr starke Schmerzen im Leibe und heftiges Drängen nach unten, er kann nicht Wasser lassen. Bei der Untersuchung besteht sehr starke Druckempfindlichkeit des Unterleibes. Die Schmerzen nehmen an Dauer und Intensität zu, Morphium bleibt wirkungslos.

Der Puls (140) ist klein unregelmäßig, Temperatur 36,9. Unter Schwächerwerden des Pulses und Zunahme der Schmerzen tritt gegen 12 Uhr der Tod des Kranken ein.

Auf Grund des vorstehenden klinischen Befundes war ein Magengeschwür oder Carcinom mit Perforation angenommen worden.

Ich habe am 4. Sept. 1903 die Sektion des Verstorbenen ausgeführt und hierbei folgende Veränderungen gefunden.

Diagnose.

Ulcus partis intimae oesophagi, progrediens in cardiam, perforans in bursam omentalem minorem.

Stenosis pylori gravis, dilatatio permagna ventriculi.

Oedema et emphysema pulmonis utriusque.

Anaemia universalis, Cachexia.

Peritonitis incipiens.

Aus dem Sektionsprotokoll soll nur der das vorliegende Präparat betreffende Befund mitgeteilt werden:

Bei Eröffnung der Bauchhöhle entleert sich über 1 Liter bräunlich gelber Flüssigkeit.

Die Leber, von hellbrauner Farbe, ist rechts von einigen Fibrinflecken bedeckt.

Der Magen überragt den unteren Leberrand um 5 cm in der Medianebene.

Das Netz ist auffallend verändert, indem es von brauner bis schwärzlicher Färbung ist, stellenweise von zundriger Beschaffenheit, und mit einer Menge braungelblicher Flecken bedeckt ist. Hebt man die Leber empor, so findet man an der Bursa omentalis minor alle diese Erscheinungen bedeutend stärker ausgeprägt. Das Netz ist hier schwarzgrün verfärbt und von schmieriger Beschaffenheit.

Der Magen, stark vergrößert, ist fast leer, eine Oeffnung weder an der großen oder kleinen Kurvatur, noch weniger an seiner Hinter- oder

Vorderwand zu entdecken. Zwecks eingehender Prüfung werden die Halsorgane aus ihrer Umgebung gelöst und unter geringem Drucke Wasser in die Speiseröhre eingelassen. Der Magen füllt sich rasch an, ohne daß ein Austreten der Flüssigkeit bemerkt wird, erst bei stärkerer Füllung tritt in der Bursa omentalis Wasser auf, das an der hinteren Magenwand, aus der Gegend der Cardia hervorströmt.

Brust- und Bauchorgane werden im topographischem Zusammenhange herausgenommen.

Zungen-, Rachen- und Oesophagusschleimhaut sind außerordentlich blaß. Letzterer ist in seinem oberen Drittel ohne Veränderungen, im mittleren ist das Epithel mazeriert, zum größten Teil abgestoßen.

An der Grenze zwischen mittlerem und unterem Drittel zeigt das Lumen der Speiseröhre eine Erweiterung, die nach dem Magen hin trichterförmig zunimmt, und hier das Dreifache des normalen Maßes erreicht.

Die Wand ist sehr stark verdickt, insbesondere die Muskulatur. Die Oberfläche ist stellenweise vom Epithel entblößt, mit tiefen Furchen und Rissen besetzt. Eine scharfe Abgrenzung der Speiseröhre gegen die Magenschleimhaut ist nicht vorhanden. Vielmehr findet sich hier ein rundliches Geschwür von 4 cm Durchmesser, eingesäumt von glatten, stellenweise 1 cm hohen Rändern. Nach dem Grunde zu verengt sich das Geschwür kraterförmig, sein Boden, von ovaler Gestalt, hat nur noch eine größte Ausdehnung von 2,5 cm und besteht aus wenigen dünnen Muskelbündeln, denen außen die Serosa des Magens aufliegt. Fast genau in der Mitte des Geschwürsgrundes sieht man ein kreisrundes Loch, die in dieses eingeführte Sonde kommt in der Bursa omentalis minor zum Vorschein.

Der Magen selbst ist um mehr als das Vierfache seines gewöhnlichen Maßes vergrößert, seine Schleimhaut glatt, außerordentlich blaß, an der kleinen Kurvatur sitzt eine strahlig eingezogene, wenig sichtbare, jedoch deutlich als solche erkennbare Narbe. Im übrigen ist die Magenwand absolut frei.

Schon bei Wasserfüllung des Magens war es aufgefallen, daß selbst bei stärkerem Druck kein Abfluß nach dem Duodenum stattfand. Der Pylorus ist für einen Finger nicht passierbar, nur eine Sonde von 3 mm Stärke läßt sich, wenn auch nicht ohne Mühe, bis in den Dünndarm vorschieben.

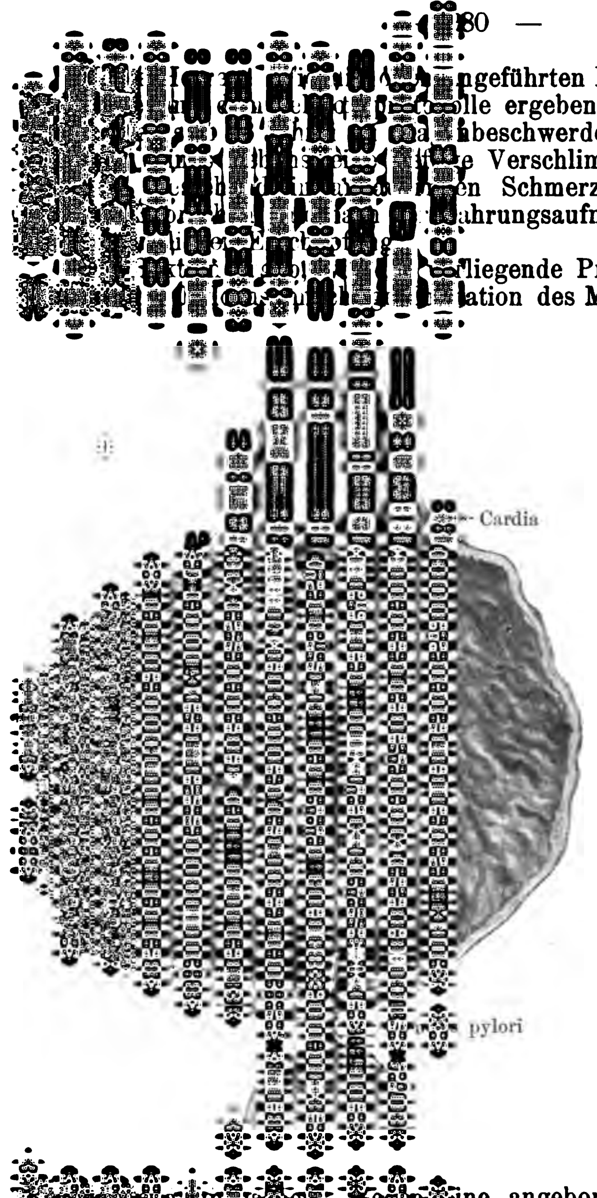
Diese Verengerung ist ringförmig, von außerordentlich geringer Längenausdehnung, sie ist ausschließlich auf den Pylorusring beschränkt, ohne auf den Magen oder den Zwölffingerdarm überzugreifen. Die Magenwand ist hier sehr derb, die Serosa ganz unverändert glatt, eine Volumenszunahme der Regio pylorica ist nicht vorhanden. Ebensowenig zeigen die zugehörigen Lymphdrüsen irgend welche Veränderungen.

Die Sektion der übrigen Organe ergab überall starke Blässe der Schleimhäute und des parenchymatösen Gewebes.

Die mikroskopische Untersuchung der Speiseröhren- und Magenwand, im Bereiche des oben beschriebenen Geschwürs hat keinerlei Anhaltspunkte für die Annahme einer Geschwulstbildung ergeben. Es fanden sich durchweg nur starke Hypertrophie der Muscularis, stellenweise kleinzelliges Infiltrat und Vermehrung des Bindegewebes. Um die Anschaulichkeit des Präparates nicht zu stören, ist von einer mikroskopischen Untersuchung der Pylorusstenose bisher Abstand genommen worden. Eine solche wird im Anschluß an die Demonstration ausgeführt werden.

ngeführten Berichte aus der Kranken-
lle ergeben, ist bei einem 57-jährigen
beschwerden litt, in den letzten vier
e Verschlimmerung des Leidens ein-
n Schmerzen in der Magengegend,
ahrungsaufnahme, sowie Abmagerung

liegende Präparat zeigt, hochgradige
ation des Magens und unteren Oesophagusabschnittes, Narbe an der kleinen Kurvatur und ein großes kraterförmiges Geschwür am Uebergange der Speiseröhre in die Cardia des Magens. Letzteres zeigt in der Mitte seines Grundes eine kleine rundliche Oeffnung, die in die Bursa omentalis minor führte.



Das klinische Bild hatte für das Vorhandensein eines Magencarcinoms in der Pylorusgegend mit Zerfall und Perforation des Tumors in die Peritonealhöhle gesprochen. Die anatomische Untersuchung ergab dagegen nur Stenose des Pylorus, alte Narbe der kleinen Kurvatur, und tiefes Ulcus an der Oesophagus-Cardia-Grenze mit Perforation.

Soweit die Betrachtung mit bloßem Auge lehrt, ist eine Geschwulstbildung als Ursache der
ine angeborene Pylorustenose spricht
sehr starken Trinkens hat der Kranke
Male Magenbeschwerden gehabt.
einen Krümmung des Magens befind-
re Entstehungsart hin. Entweder ist
ür vorhanden gewesen und hat durch
werdenden Verengerung geführt, oder
ner chronischen Gastritis, die ja sehr
Sitz hat und zu Wandverdickung mit
kann. Wie Kaufmann[1]) hervorhebt,

iellen pathologischen Anatomie, 1901, S. 362.

kann in solchen Fällen „durch Schrumpfung des hyperplastischen Bindegewebes Pylorusstenose folgen, an die sich sekundär Ektasie des Magens anschließt. Die verdickte stenosierte Pars pylorica kann mikroskopisch mit einem scirrhösen Carcinom Aehnlichkeit haben; besonders ist das der Fall, wenn die Mucosa geschrumpft ist und der Muscularis innig anhaftet, weiße, sehnige Züge die verdickte Muscularis durchziehen, und die Serosa schwielig verdickt und leicht gefältelt, runzelig aussieht. Es kann sogar Verwechselung mit stenosierendem Gallertkrebs vorkommen, wenn die den Pylorusteil umgebende Muscularis sich glasig (hyalin) umwandelt, wobei sie leicht gelblich gefärbt sein kann."

Ich möchte noch hervorheben, daß Quincke[1]) im Jahre 1879 zwei ähnliche Fälle beschrieben hat. In einem Falle, der eine 41-jährige Frau betraf, war, ebenso wie in der von mir gemachten Beobachtung ein primäres Magencarcinom angenommen worden. Die Sektion ergab im unteren Teile des Oesophagus ein Geschwür, das an der Cardia mit scharfer Querlinie abschnitt, und ein Carcinom beider Ovarien.

Im zweiten Falle ergab die Sektion eines 50-jährigen Mannes statt eines erwarteten Speiseröhrenkrebses im untersten Teil der Speiseröhre eine narbige Verengerung, offenbar von einem früher bestandenen Geschwüre der Schleimhaut ausgehend.

Wie in diesen Fällen, so mußte ich auch bei dem vorliegenden Präparat die Entstehung des Speiseröhrengeschwürs auf die gleichen Ursachen zurückführen, wie das Ulcus ventriculi.

Auf der beigegebenen Abbildung sind die Veränderungen der Speiseröhre und des Magens durch Herrn Hahn-Hahn getreu nach dem Original wiedergegeben.

LI.

Herr Fr. Henke-Königsberg:

Rinderimpfung bei primärer Darmtuberkulose.

M. H.! Da auch nach den neueren systematischen Untersuchungen über das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose eine Einigung über diese wichtigen Fragen keineswegs erzielt ist, werden Beiträge zu dieser Diskussion weiterhin ein aktuelles Interesse behalten. Besonders die interessanten Mitteilungen von Eber auf der Dresdener Tagung haben neue Anregung gebracht und neue Zweifel an der Stichhaltigkeit der bekannten Meinungsäußerung R. Kochs auf dem Londoner Kongreß über die relative Bedeutungslosigkeit der Rindertuberkulose für den Menschen. Zu dem ist es auch wieder fraglich geworden nach dem Ergebnis der ausgedehnten Untersuchungen von L. Rabinowitsch und Beitzke, ob eine ganz scharfe Trennung in einen Typus humanus und einen Typus bovinus der Tuberkelbacillenstämme überhaupt gerechtfertigt erscheint.

Bei dieser Sachlage gewinnt meines Erachtens der Tierversuch am Rinde wieder eine erneute Bedeutung. Ich habe natürlich auch immer gleichzeitig bei meinen Studien über primäre Darmtuberkulose (vergl.

1) Quincke, Ulcus oesophagi ex digestione. Deutsch. Arch. für klin. Med., 1879, Bd. 24, S. 72.

Tagung der deutschen Pathol. Gesellsch. in Stuttgart 1906), über die ich zusammenhängend an anderer Stelle berichten werde, das Verhalten des tuberkulösen Materials gegenüber dem Kaninchenkörper geprüft, worauf die Untersuchungen im Gesundheitsamte (Kossel, Weber und Heuss) so großes Gewicht legen. Aber ausschlaggebend muß doch das Verhalten des fraglichen tuberkulösen Produkts beim Rinde bleiben.

Ich hatte bei der Kostspieligkeit solcher Versuche zunächst nur die Möglichkeit, 2 Fälle von primärer Darmtuberkulose auf ihr Verhalten im Körper des Rindes zu prüfen. Unter den von mir gesammelten Fällen wählte ich zwei aus, die mir besonderes Interesse zu haben schienen. Bei dem einen handelte es sich um eine Tuberkulose der mesenterialen Drüsen ohne deutliche Eingangspforte im Darm und eine Meningitis tuberculosa. In den Lungen und Bronchialdrüsen, sowie im ganzen übrigen Körper war nichts von Tuberkulose nachzuweisen bei dem etwa 8 Jahre alten Kinde. Gelang es in diesem Falle, es nachzuweisen, daß es sich um rindervirulente Tuberkelbacillen handelte, so konnte diese Feststellung nicht mit der Behauptung R. Kochs in Einklang gebracht werden, daß die ganz seltenen Fälle einer Uebertragung der bovinen Tuberkulose auf den Menschen ganz harmlose Infektionen darstellen.

Da schon die mehrfachen Uebertragungen auf Kaninchen (auf Serum war kaum ein kulturelles Wachstum zu erzielen) für den Typus bovinus sprachen, wurden einem mit Tuberkulin vorgeimpften und aus einer tuberkulosefreien kleinen Herde von sachverständiger Seite ausgewählten Rinde 5 ccm einer Emulsion einer Lymphdrüse eines mit dem Material geimpften Meerschweinchens subkutan an der rechten Halsseite injiziert. Das Tier hatte auf Tuberkulin nicht im geringsten reagiert und es wurden auch weiterhin alle Vorsichtsmaßregeln getroffen, um eine zufällige alimentäre Tuberkuloseinfektion auszuschließen. Schon nach $2^1/_2$ Monaten zeigte das Kalb so schwere Krankheitserscheinungen und ein über faustgroßes hartes Infiltrat an der Impfstelle, daß wir uns zur Schlachtung entschlossen. Wie die vorgelegten Organe des Tieres zeigen, handelte es sich, auch nach Ansicht des begutachtenden Tierarztes, Herrn Dr. Müller, um eine foudroyante Tuberkulose, ausgehend von der Impfstelle mit einer hochgradigen tuberkulösen Aussaat in den nächsten Lymphdrüsen, den Lungen und auch schon vereinzelten tuberkulösen Eruptionen in der Bauchhöhle.

Die Präparate des zweiten Falles, die ich Ihnen herumgebe, stammen ebenfalls von einer durchaus progredienten Tuberkulose beim Rinde, das von einem Falle primärer Tuberkulose der mesenterialen Drüsen bei einem Erwachsenen in derselben Weise infiziert worden war. Da es sich um einen Erwachsenen handelt, beansprucht dieses positive Impfergebnis besonderes Interesse. Auch hier war der Ausgang der Tuberkulose von der Impfstelle mit Sicherheit zu beweisen und es waren dieselben Kautelen zur Vermeidung einer zufälligen Tuberkulose des Versuchstieres in Anwendung gebracht worden. [Eine genauere Beschreibung der beiden Beobachtungen soll in der Festschrift für P. v. Baumgarten (Arb. aus dem Tübinger Pathol. Inst., Leipzig, Hirzel) gegeben werden.]

Diskussion:

Herr Beitzke: Es ist sehr dankenswert, daß Herr Henke in diesen beiden Fällen die Rindervirulenz der betreffenden Tuberkulosekultur durch Impfung am Rinde nachgewiesen hat. Es wird in manchen Fällen dieser

Weg unbedingt beschritten werden müssen, wenn man überhaupt alle Tuberkelbacillenstämme in bovine und humane einteilen will. Ich habe ebenso wie Lydia Rabinowitsch nachweisen können, daß hierzu nicht, wie Kossel, Weber und Heuss behauptet haben, Kultur und Kaninchenversuch ausreichen, sondern daß man auf diese Weise auch atypische, zwischen Typus humanus und bovinus stehende Stämme findet. Ich muß mich aber auch an dieser Stelle gegen die unsachliche Kritik von Kossel gegen meine Arbeit wenden, der mich kurzweg als bakteriologischen Anfänger bezeichnet und mir ungenaue Untersuchung vorwirft, ohne diese Behauptungen auch nur mit einem Scheine eines Beweises zu belegen.

Herr Mönckeberg: Ich möchte nur kurz einen Fall erwähnen, in dem sich bei einem Erwachsenen eine eigenartige großknotige Tuberkulose des Bauchfells vorfand. Herrn Professor Kossel gelang es, aus den mit Knoteninhalt geimpften Tieren den Typus bovinus zu züchten.

Herr Heller: Bei den traurigen Verhältnissen meines alten Instituts konnte ich leider eine experimentelle Prüfung meiner Fälle von primärer Darmtuberkulose nicht vornehmen. Ich erlaube mir jedoch die Frage an den Herrn Vortragenden, was er unter „primärer Darmtuberkulose" versteht?

Herr Henke: Herrn Heller erwidere ich, daß ich unter primärer Darmtuberkulose eine isolierte Tuberkulose der Darmschleimhaut oder, was häufiger ist, der mesenterialen Drüsen verstehe. Dabei dürfen, wenn man ganz vorsichtig sein will, auch nicht die geringsten zweifelhaften Schwielen der Lungenspitzen oder Verhärtungen in den bronchialen Lymphdrüsen vorhanden sein, hinter denen sich — ich sage möglicherweise — eine abgeheilte Tuberkulose verbergen könnte. Ich halte persönlich viele dieser alten Spitzenverdickungen keineswegs immer für eine sichere vernarbte Tuberkulose.

Herr Heller: Ich bin ganz einverstanden. Da aber erst R. Koch, dann Herr v. Baumgarten[1]) die Meinung aussprachen, „daß die Verschiedenheit der Zahlen wesentlich in der Verschiedenheit der Auffassung darüber, was als ‚primäre Darmtuberkulose' zu bezeichnen sei, begründet ist", so muß ich auf das Entschiedenste Verwahrung dagegen einlegen. Auch der jüngste Anfänger in pathologischer Anatomie ist darüber kaum zweifelhaft. Ich konstatiere, daß darüber keine Meinungsverschiedenheit besteht.

Herr v. Baumgarten: Ich möchte hier daran erinnern, daß Gaffky in Berlin neuerdings eine große Zahl von primärer Darmtuberkulose auf ihre bakteriologische Aetiologie geprüft hat und dabei stets den Typus humanus gefunden hat. Es können also die von Henke gemachten Erfahrungen nicht als Regel betrachtet werden.

Herr Henke (Schlußwort): Bei einem Fall von großknotiger Tuberkulose, die besonders in der Milz zahlreiche Konglomerattuberkel gemacht hatte (von manchen als „Affentuberkulose" bezeichnet), mußte nach dem Verhalten gegenüber dem Kaninchenkörper doch der humane Typus der Tuberkelbacillen angenommen, während die makroskopische Erscheinungsform der Tuberkulose an Perlsucht erinnerte.

1) v. Baumgarten, Jahresbericht 1904, S. 613.

LII.

Herr R. Beneke-Marburg:

Ueber die hämorrhagischen Erosionen des Magens (Stigmata ventriculi).

Im Laufe der letzten Jahre ist von Chirurgen und Gynäkologen, zuerst 1899 von v. Eiselsberg, wiederholt die Aufmerksamkeit auf postoperative Magen- und Darmblutungen gelenkt worden, welche sich meist in der Form des sogenannten „schwarzen Erbrechens“ kundgeben. Das charakteristische Symptom besteht in der Entleerung eines schleimigen Mageninhaltes, welchem größere oder geringere Mengen kaffeesatzähnlichen, braunschwarzen, niemals zu größeren Ballen koagulierten Blutes beigemengt sind. In schweren Fällen schließen sich Entleerungen schwarzer teerartiger Kotmassen an; sie entsprechen den Resten des in Magen oder Duodenum ergossenen Blutes. Relativ häufig kollabieren die Patienten langsam und der abundante Blutverlust führt nach kurzer oder längerer Zeit zum Tode; gewöhnlich freilich sistiert die Erkrankung und eine vollkommene Heilung tritt in kürzester Zeit ein. In den allermeisten Fällen bestehen weder vor oder nach den eigenartigen Attacken irgendwelche Symptome von Magenerkrankung; die Anfälle setzen ganz unerwartet und ohne auffällige Prodromalsymptome oder, worauf Sprengel[1]) aufmerksam gemacht hat, bisweilen im Anschluß an sehr heftige epigastrische Schmerzen ein.

Der anatomische Befund in derartigen Fällen ist in der Mehrzahl der Fälle sehr einfach: die Magenschleimhaut zeigt die charakteristischen, schon von Cruveilhier in typischer Weise abgebildeten und von ihm als „hämorrhagische Erosionen“ bezeichneten punktförmigen Geschwüre, welche bisweilen zu Hunderten in gleichmäßiger Verteilung, in anderen Fällen äußerst spärlich gefunden werden; unverkennbar sind sie die Quelle der Blutungen, da sie nicht allein selbst oft hämorrhagischen Boden aufweisen, sondern gerade aus ihnen heraus häufig auch braunschwarze Blutstreifchen als Zeichen der kapillären Blutung in den anliegenden Schleim übertreten. In vereinzelten Fällen war der Befund aber auch anscheinend vollkommen negativ; man hat dieselben als Fälle von „parenchymatöser Magenblutung“ bezeichnet.

Die eigentümlich keilförmige Gestalt der Geschwürchen, welche nur in den seltensten Fällen die Schleimhautgrenze nach unten überschreiten, hat den Gedanken einer Zirkulationsstörung in beschränktem Gebiet als Ursache derselben von Anfang an nahe gelegt. Man nimmt heute ganz allgemein an, daß der Primärvorgang eine Mucosablutung sei; die hierdurch geschädigte Schleimhautstrecke soll durch die Magensäure angedaut werden und eventuell in den Rändern der Geschwürchen fortbluten bis zum Verblutungstod. Die Ursache der Primärblutung aber

1) Appendicitis. D. Chirurgie, 46 d, 1906.

wurde schon von v. Eiselsberg in lokalen Verstopfungen der Magengefäße gesucht, welche entweder direkt durch arterielle Embolie oder auf dem Wege retrograder Pfortaderembolie entstehen sollten, während Letulle die septische Natur der Emboli durch den Nachweis von Kokken bei septischen Fällen erbracht zu haben glaubte. Die Möglichkeit der aseptischen Embolie im Anschluß an Operationen in der Bauchhöhle, speziell an Netzabbindungen, wurde experimentell von Friedrich und seiner Schule, besonders eindrucksvoll aber neuerdings durch Payr experimentell erwiesen. Payr injizierte von den Venen des Netzes oder des Mesenteriums aus bei Meerschweinchen oder Kaninchen auf rückläufigem Wege die Venen des Magens mit Tuscheemulsionen oder Dermatolemulsionen, Vaseline u. ä. Hierbei gelang es leicht, bestimmte Bezirke mit dem Injektionsmaterial zu überfüllen, die betreffenden Kapillaren und Mucosavenen enthielten dasselbe oft in dichter Anhäufung. An solchen Stellen traten dann zunächst Schleimhautblutungen im unmittelbaren Anschluß an die Thrombose der kleinen Gefäßchen auf; Nekrosen und Geschwürsbildungen von der Form der bei den menschlichen Leichen gefundenen schlossen sich in kürzester Zeit an, wenn auch das charakteristische Bild der kontinuierlichen Magenblutung ausblieb. Gleichzeitig erfolgten meist sehr rasch und ausgedehnt embolisch veranlaßte Nekroseherde in der Leber der Versuchstiere. — Aehnliche Effekte wurden weiterhin durch Schädigungen der Netzgefäße mit dem Effekt einer Thrombose (Vereisung, Verbrühung) erzielt: hierbei kamen, wie unmittelbar beobachtet werden konnte, Embolien der Magengefäße von jenen Thromben aus zustande.

Unzweifelhaft ist mit diesen Ergebnissen der Beweis geliefert worden, daß hämorrhagische Erosionen, eventuell mit vollkommener Ausbildung zu großen Ulcera ventriculi vom Typus der Ulcera rotunda, durch retrograde Embolien im Pfortadersystem entstehen können; diese Form des Experimentes steht mindestens bezüglich des positiven Erfolges auf einer Stufe mit den Ergebnissen Panums, Littens u. a. bezüglich der Embolie der Magenarterien durch kleinste Emboli (Wachskügelchen). Aber es würde eine große Einseitigkeit sein, wenn diese Erfahrungen auf die Befunde beim Menschen ohne weiteres übertragen würden. Ich habe schon vor einigen Jahren — vor der Payrschen Publikation — durch die Königsberger Dissertation des Herrn Hurwitz darauf aufmerksam machen lassen, daß Gefäßverstopfungen im Gebiet der kleinen Magengeschwürchen — ich nenne dieselben Stigmata ventriculi[1]), weil sie meiner Erfahrung nach weder regelmäßig aus Blutungen hervorgehen noch zu solchen zu führen brauchen, so daß der Name „hämorrhagische Erosionen" zu eng begrenzt erscheint — meistens vollkommen fehlen. Weiterhin aber müssen die fraglichen Fälle meines Erachtens von einer breiteren Basis aus als von der Gruppe der postoperativen Erkrankungen bezüglich ihrer Genese betrachtet werden. „Schwarzes Erbrechen", „black vomit", „vomito negro" ist nicht erst durch diese Gruppe bekannt geworden. Der Name dieses Symptoms stammt von dem gelben Fieber her; das Auftreten desselben am 4. oder 5. Tage der Erkrankung kündet meist den infausten Ausgang an, und der Leichenbefund ähnelt bezüglich der „hämorrhagischen Erosionen" den postoperativen Fällen vollständig[2]). In unseren Regionen gibt es keine fieber-

1) Sprengel hat in seiner Monographie über Appendicitis (Deutsche Chirurgie) diese Bezeichnung bereits akzeptiert.
2) Scheube, Krankheiten der warmen Länder, 3. Aufl., 1903.

hafte Krankheit, für welche das schwarze Erbrechen direkt typisch wäre. Aber das Vorkommen hämorrhagischer Entleerungen durch Magen und Darm ist doch sowohl klinisch wie pathologisch-anatomisch vielfach festgestellt, das Vorkommen der „hämorrhagischen Erosionen“ gehört zu den häufigen Leichenbefunden und es fehlt nur an einer einheitlichen Zusammenstellung bezüglich der Frage, unter welchen Umständen sie vorkommen.

Seit einer Reihe von Jahren, seit den ersten eigenen Erfahrungen über tödliche postoperative Fälle, habe ich genau auf das Vorkommen der Stigmata bei allen Sektionen geachtet und ich verfüge heute über 400 Fälle, deren Sichtung einige Aufklärung über die Erkrankung gegeben hat. Weiterhin hat unter meiner Leitung Herr Kobayashi eine Reihe von Experimenten an Hunden und Kaninchen ausgeführt, welche die Frage verfolgt haben, ob es möglich ist, durch nicht thrombotische Zirkulationsbeeinflussung, besonders durch lokale vorübergehende Ischämien, das anatomische und klinische Bild der Magenstigmata zu erzielen. Denn der Grundgedanke, welcher mir nach den Sektionsergebnissen für weitaus die meisten Fälle zu passen schien, ging darauf hinaus, daß für die Stigmata eine ähnliche Genese angenommen werden müsse, wie sie durch Klebs vor langen Jahren für das einfache Ulcus rotundum hypothetisch ausgesprochen worden ist: eine ischämische Gefäßkontraktion könnte zu einer so erheblichen Schwächung der Mucosaelemente führen, daß sie der Verdauung durch den Magensaft nicht mehr zu widerstehen vermöchten; diese Verdauung würde im Gebiete bestimmter kleiner Gefäße, welche vielleicht besonders starke und anhaltende Kontraktionen erfahren hätten, besonders ausgeprägt eintreten und sich demgemäß zu den charakteristischen Herderkrankungen ausbilden. Die Andauung der Kapillaren — bei offenem Zufluß durch die Arterien — würde dann zum Austritt des Blutes in der charakteristischen Form Veranlassung geben. Die Möglichkeit einer solchen Ischämie würde bei den postoperativen Fällen wie bei anderen Zuständen auf dem Wege der Reflexischämie durch Reizung bestimmter Nervengebiete gegeben sein. Die Häufigkeit und Schwere der Erkrankung bei Bauchoperationen würde sich eben aus der naheliegenden Möglichkeit reflektorischer Gefäßreize leicht verstehen lassen; der Gesamtzustand post operationem, der zu einem allgemeinen Kollaps der Zirkulation, ferner sehr oft zu besonderer Steigerung der Säuresekretion im Magen führt, würde fördernd einwirken und die relative Häufigkeit des haltlosen Verblutens im Gegensatz zu anderen mit Stigmata einhergehenden Krankheiten erklären. Das Wesentliche dieser Hypothese im Gegensatz zu der Eiselsberg-Friedrich-Payrschen Auffassung würde also darin liegen, daß der Schwerpunkt der Erkrankung in der primären Reizung des Nervensystems, nicht in der primären Thrombose der bei der Operation lädierten Gefäßgebiete gesucht wird; daß ferner die Annahme darin ausgesprochen ist, daß die Erkrankung auch ohne Verstopfung der Gefäße der Mucosa zustande kommen kann und daß hierin die Möglichkeit begründet ist, die Fälle postoperativer Stigmabildung mit derjenigen bei Allgemeinerkrankungen anderer Art, z. B. Nervenerkrankungen, in welchen Thrombusbildungen wie sonstige Embolien ausgeschlossen erscheinen, einheitlich zusammenzufassen.

Die Ergebnisse meiner statistischen Zusammenstellung und der mikroskopischen Untersuchung des menschlichen Materials sowie der Tierversuche haben mich in der Ueberzeugung bestärkt, daß jene Hypothese

Geltung beanspruchen darf. Freilich wird sie immer nur eine Hypothese bleiben, weil der Zustand, welcher als Grundvorgang angenommen wird, nämlich die Ischämie, naturgemäß vorübergehend ist und ein Effekt, die Andauung, erst beobachtet werden kann, wenn vielleicht längst Hyperämien oder normale Zirkulation wieder den anämischen Zustand abgelöst haben; die Beweisführung per exclusionem, auf welche ich angewiesen bin, hat immer etwas Mißliches. Indessen glaube ich doch, daß die gewonnenen Tatsachen eine geschlossene Kette von erheblicher Beweiskraft bilden.

Am wichtigsten erscheint mir der Nachweis, daß die Andauungen, welche zur Geschwürsbildung führen, bei Menschen wie bei Tieren nicht auf einer primären Blutung im Mucosagewebe zu beruhen brauchen, wenn auch eine solche vorkommt. Die hämorrhagische Beschaffenheit des Geschwürsbodens bedeutet sicher in vielen Fällen nichts anderes, als die Blutung in das Lumen des Magens selbst, nämlich daß es aus dem oder in den Geschwürsboden blutet; diese Infiltration als primär anzusehen, liegen keineswegs immer ausreichende Gründe vor. Ich konnte bei Menschen wie bei Tieren Herderkrankungen nachweisen, welche eine reine Nekrose ohne jede (primäre oder sekundäre) Blutung darstellen, also nur auf dem Boden einer Ischämie erklärt werden können, falls man nicht, wofür kein Anhaltspunkt vorliegt, für sie lokale chemische Noxen, etwa nach Art mancher chemisch zu erzielenden Lebernekroseherdchen, als Ursache heranziehen will. Fanden sich in den Nekroseherden, was keineswegs immer der Fall war, Thromben innerhalb der Venen oder Arterien, so war der Gedanke, daß es sich um sekundär entstandene Thrombose handle, im allgemeinen meistens naheliegend; in den von mir untersuchten Fällen war gewöhnlich überhaupt gar keine Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Thrombosen im Gebiet der Pfortaderwurzeln vorhanden. Entstehen aber in solchen Fällen, in welchen Embolien sicher auszuschließen sind, Thromben in den kleinen Mucosavenen im unmittelbaren Anschluß an die Nekrose der Mucosa, so ist es wohl nur natürlich und gerechtfertigt, eine solche sekundäre Entstehung auch für die postoperativen Fälle, in welchen eine Embolie nach den Payrschen Versuchen wenigstens angenommen werden könnte, gelten zu lassen, solange nicht die Embolie sicher erwiesen ist. Denn der Gegensatz der Payrschen Ergebnisse gegenüber dem Befund in den Leichen ist doch immerhin sehr bemerkenswert: in jenen Experimenten waren die Herderkrankungen auf bestimmte embolisierte Gebiete beschränkt, in den menschlichen Mägen finden sie sich meist ganz diffus verbreitet, bisweilen in so kolossaler Menge, daß die Annahme so zahlloser retrograder Embolien ohne gleichzeitige embolische Erkrankungen der Leber etwas sehr Gezwungenes hat.

Weiterhin sehe ich als wichtig in meinen Befunden zunächst die Tatsache einer unverkennbaren Beziehung der Stigmata zu nervösen Erkrankungen an: die Fälle bei primärer verschiedenartiger Erkrankung des Zentralnervensystems sind auffallend gehäuft, und ebenso gelingt es besonders leicht, durch Läsionen des Zentralnervensystems nach dem Vorgang von Schiff, Ebstein u. a., oder des Bauchnervensystems (Vagus, Sympathicus) die charakteristischen Nekrosen und Blutungen zu erzielen. Gewiß ist die Häufung der postoperativen Stigmata bei Operationen im Bauchgebiet durch ihre Häufigkeit bei Peritonitis verschiedenen Ursprungs nur ein Analogon dieser experimentellen Ergebnisse. Ich kann schon an dieser Stelle hervorheben, daß offenbar — was aus einer

Statistik sich weniger leicht ersehen läßt — die Schwere des Reizes sowie die Stelle desselben von besonderer Bedeutung sind; so habe ich z. B. den Eindruck erhalten, daß Operationen in der Tiefe des Ductus choledochus nahe am Ganglion coeliacum von besonderem Einfluß sein können.

Endlich sprechen auch die Ergebnisse mit vorübergehender Anämisierung der Magenschleimhaut (Unterbindung der Art. coeliaca für $^1/_2$ bis 2 Stunden, Einspritzung von Adrenalin in die Magenwand) für meine Auffassung der Genese; namentlich haben die Adrenalinversuche ganz auffallend starke Geschwürsbildungen ergeben, wobei offenbar die primäre Nekrose und Andauung sehr großer Mucosagebiete (die Muscularis war an den Injektionsstellen, obwohl doch die Injektion in die Muscularis hinein erfolgt war, nicht nekrotisch geworden), ein Beweis für die relative Gefährlichkeit der Anämie für die Mucosa der späteren entzündlichen Geschwürsbildung vorausgegangen ist.

Bei der Kürze der zur Verfügung stehenden Zeit muß ich auf jedes Detail meiner statistischen und mikroskopischen Ergebnisse verzichten; die Einzelbeobachtungen sollen in einer späteren ausführlichen Publikation niedergelegt werden. An dieser Stelle möchte ich nur noch auf die wichtige Beziehung der Stigmata zu dem Ulcus rotundum ventriculi (duodeni) hinweisen. Ich habe eine Anzahl von Fällen beobachtet, in welchen die Anfänge richtiger Magengeschwüre vom Typus des Ulcus rot. sich in unmittelbarer Verbindung mit Stigmata fanden. Der Befund allerfrischester Ulcus rotunda ohne irgend welche andere Magenerkrankung, welche dann entweder durch tötliche Verblutung oder aus anderen Zufällen zum Tode führten, gehört bekanntlich zu den allergrößten Seltenheiten[1]; um so erwünschter würde es sein, wenn das genetische Studium der anscheinend harmloseren Stigmata ventriculi auch die Entstehung der typischen Ulcera rotunda aufzuklären imstande sein würde.

Indem ich jetzt zu der Uebersicht meiner Resultate übergehe, bemerke ich, daß ich mein Leichenmaterial nach 5 Rubriken geteilt habe: Fälle von I. typischen Stigmata (keilförmige Nekrosen mit oder ohne Blutung, „hämorrhagische Erosionen"); von II. einfachen Ekchymosen ohne Geschwürsbildung; von III. einfachen Geschwüren (Form und Anordnung mußten zur Entscheidung der Frage, ob es sich um sogen. „Brechgeschwüre" oder Geschwürsbildung aus anderen Ursachen, oder um Analoga der Stigmata handelte, entscheiden; ich bin bei der Anordnung möglichst vorsichtig vorgegangen, indem ich Fälle, in denen das Gesamtbild nicht vollständig überzeugend war, in diese Gruppe der „unsicheren" Fälle aufgenommen habe); von IV. Kombination von Ekchymosen mit Geschwüren; von V. sogen. „parenchymatösen Blutungen", bei denen eine anatomische Veränderung der Magenwand trotz typischen Blutverlustes nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Gesamtzahl der einschlägigen Fälle beläuft sich auf 400; hiervon waren 107 = 26,7 Proz. operiert, 293 = 73,3 Proz. nicht operiert.

Von den Operationen waren 34 ohne Eiterungen, 73 mit Eiterungen oder allgemeiner Sepsis verlaufen; von den nicht operierten Fällen waren 229 nicht septisch, 64 septisch (als septisch wurden die Fälle von eitriger Meningitis, Peritonitis, von puerperaler Sepsis, Endocarditis ulcerosa zu-

---

1) v. Eiselsberg hat derartige Beobachtungen veröffentlicht, ich selbst hatte Gelegenheit, ein kaum linsengroßes flaches Ulcus rot. zu sezieren, aus welchem ein vorher anscheinend vollständig junges Mädchen sich im Laufe von zwei Tagen verblutete.

sammengefaßt; Infektionen, wie Pneumonie, Scharlach u. a. sind unter den anderen Gruppen verrechnet). Im ganzen waren also 263 Fälle = 66 Proz. nicht septisch, 137 = 44 Proz. septisch.

Die Gruppen ergeben folgende Zahlen:

I. Typische Stigmata: 165 Fälle, davon 90 nicht infektiöse, 75 infektiöse; 98 nicht operierte, 67 operierte (von diesen 25 aseptisch, 42 septisch).

II. Einfache Ekchymosen: 116 Fälle, davon 93 nicht infektiöse, 22 infektiöse; 108 nicht operierte, 8 operierte (von diesen 3 aseptisch, 5 septisch).

III. Einfache Geschwüre: 65 Fälle, davon 37 nicht infektiöse, 28 infektiöse; 46 nicht operierte, 19 operierte (von diesen 3 aseptisch, 16 septisch).

IV. Ekchymosen neben Stigmata: 11 Fälle, davon 8 nicht infektiöse, 3 infektiöse; 9 nicht operierte, 2 operierte (je 1 aseptischer und 1 septischer).

V. Parenchymatöse Blutungen ohne Magenwandveränderungen: 23 Fälle, davon 14 nicht infektiöse, 9 infektiöse; 12 nicht operierte, 11 operierte (von diesen 2 aseptisch, 9 septisch).

Diesen 23 Fällen = 6 Proz., stehen also 377 = 94 Proz. mit positivem Magenbefund gegenüber.

Bei den Nichtoperierten handelte es sich um

1) Erkrankungen des Zentralnervensystems einschließlich der Hirnhäute in 60 Fällen (davon 17 Fälle von Eiterungen; 28 Fälle von Meningitis [11 tuberkulöse, 17 eitrige]). Die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	18	4
II.	17	11
III.	6	1
IV.	2	1

2) Stauung durch Erkrankungen des Herzens und der Lungen in 42 Fällen (davon nur 1 septischer); die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	5	—
II.	29	1
III.	4	—
IV.	2	—
V.	1	—

3) Nierenentzündungen in 24 Fällen (davon 1 septischer); die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	4	—
II.	12	1
III.	5	—
V.	2	—

4) Lungenerkrankungen verschiedener Art (ausschließlich der unter 2 berücksichtigten) in 25 Fällen; die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	7	—
II.	13	—
III.	5	—

5) Erkrankungen der Nachbarorgane (Gangl. coeliac., Periton., Leber, Pfortader, V. cava inf., Darm, Pankreas) in 80 Fällen (davon 37 nicht infektiöse, 42 septische; 38 Fälle von Peritonitis, 26 Darmerkrankungen, 8 Lebererkrankungen); die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	11	18
II.	9	5
III.	4	4
IV.	11	1
V.	3	14

6) Allgemeinerkrankungen (akute Miliartuberkulose, anämische Zustände, Lymphosarkome, Shock durch Geburt, Trauma, Verbrennung, Vergiftungen, Infektionskrankheiten etc.) in 69 Fällen (davon 10 Fälle von Shock der Neugeborenen durch die Geburt, 7 von Lymphosarkom, 10 von anämischen Zuständen, 27 von Pyämie und Endocarditis ulcerosa); die Verteilung auf die Gruppen ergab:

	nicht septische	septische
I.	20	11
II.	12	7
III.	7	8
IV.	1	
V.	3	

Von den 107 operierten Fällen entfielen auf Gruppe

	nicht septische	septische
I.	25	42
II.	3	5
III.	3	16
IV.		2
V.		11

98 betrafen die wichtigsten Organe der Bauchhöhle, nämlich

Darmoperationen	45	(18 aseptische,	27 septische)
Uterusoperationen	26	(4 „	22 „)
Peritoneumoperationen	14	(1 „	13 „)
Leberoperationen	13	(9 „	4 „)

Einige weitere statistische Angaben sind folgende: 28 Fälle betrafen Appendicitis verschiedener Stadien, darunter 9 nicht operierte, 19 operierte; nur 1 steril operierter, alle anderen waren septisch. Auf die Gruppen verteilten sich diese Fälle folgendermaßen:

	nicht infekt.	septische
I.	1	15 (davon 11 oper.)
II.	—	3 (davon 1 oper.)
III.	—	4 (alle oper.)
V.	—	5 (davon 2 oper.)

18mal fanden sich Geschwüre, welche den Eindruck beginnender Ulcera rot. machten, 7mal die Kombination von solchen Geschwüren mit Stigmata. Geschwüre oder Stigmata des Duodenums fanden sich 15mal; diese sitzen immer oberhalb der Papille und lassen sich wegen der Aehnlichkeit der biologischen Verhältnisse ohne Schwierigkeit den Magengeschwüren direkt anreihen. — Unter den Fällen von „Erkrankung benachbarter Organe“ fielen 5 aus der Gruppe I auf bei Enteritis kleiner Kinder. Nur ein einziger Fall war mit Pfortaderthrombose kombiniert; in diesem zeigte sich ausgedehnte hämorrhagische Infiltration der Magenschleimhaut.

Von den Schlußfolgerungen, welche mein Material gestattet, möchte ich nur wenige hier andeuten. Zunächst sei noch einmal auf die Tatsache hingewiesen, das die Stigmata häufiger bei Nichtoperierten als bei Operierten nachgewiesen wurden. Da die Verhältniszahl, wieviel Sektionen überhaupt Operierte bezw. nicht Operierte betrafen, fehlt, so läßt sich zwar hieraus kein unmittelbarer Vergleich ziehen; die Tatsache des häufigen Vorkommens bei Nichtoperierten aber steht fest und braucht nach den allgemein geläufigen Erfahrungen hierüber kaum noch erörtert zu werden.

Ein zweiter Punkt betrifft das Verhältnis der Ekchymosen zu den Stigmata. Unzweifelhaft kommen beide Erkrankungen nebeneinander vor; es liegt auch kein Grund vor, die Weiterentwicklung einer Ekchymose zum Stigma zu bezweifeln, zumal auf experimentellem Wege eine solche direkt erwiesen ist. Aber ich möchte doch darauf aufmerksam machen, daß bezüglich des Vorkommens von Stigmata und Ekchymosen sehr erhebliche Differenzen vorkommen. Die Statistik zeigt, daß letztere in überwiegender Zahl und in deutlichem Zahlenunterschied gegenüber den Stigmata bei Herz- und Lungenstauungen, anderen Lungenerkrankungen (bei denen terminale Stauungen natürlich nicht ausgeschlossen werden können) und Nierenerkrankungen vorkommen; demgegenüber überwiegen die Stigmata bei Nervenerkrankungen (das hier noch relativ häufige Vorkommen von Ekchymosen bezieht sich wohl auch darauf, daß Krampfzustände wie Eklampsie, Urämie u. a. hier einbezogen werden, welche vielleicht agonale Ekchymosen veranlaßt hatten), und vor allem in den postoperativen Fällen. Die einfachste Deutung dieser Differenz würde natürlich lauten: die Ekchymosen sind unmittelbar ante mortem entstanden und konnten deshalb noch nicht zu Geschwüren angedaut worden sein. Vielleicht lag auch in den Fällen, in welchen die Andauung tatsächlich erfolgt war, eine besonders kräftige Magensaftbildung vor, oder in anderen eine zu schwache. Diese Erklärungen lassen sich natürlich nicht direkt widerlegen. Daß die Energie der Magenverdauung tatsächlich eine Rolle spielt, dafür läßt sich die Erfahrung anführen, daß in den Fällen von Stigmabildung die postmortalen Gastromalacien ganz ungleich viel häufiger sind als in den anderen Gruppen. An der Möglichkeit agonaler Magenblutungen kann nicht gezweifelt werden; sie können als Analoga der schweren agonalen Uterusblutungen oder Hautblutungen gelten. Indessen fehlt doch in den Fällen chronischer oder akuter Stauungen das klinische Bild der Blutverluste durch kapilläre Magenblutungen ganz, ebenso wie die Stigmabildungen in meiner Statistik hierbei zurücktreten; und doch sollte man, bei all den zahllosen Gelegenheiten zu kapillären Magenblutungen durch jähe oder chronische Stauungen, doch gewiß erwarten dürfen, daß einmal auch bei solchen Zuständen „vomito negro“ oder wenigstens schwächere Blutverluste zustande kämen und auf Stigmabildung bezogen werden könnten. Die typische Stigmaerkrankung fehlt eben gerade in denjenigen Fällen, welche zur kapillären Magenblutung disponieren; sie fehlt auch in den Fällen schwerer lokaler Stauung, namentlich den Pfortaderthrombosen oder den Fällen direkter Magenvenenverstopfungen durch einfache oder etwa carcinomatöse Thromben. Ich glaube hieraus schließen zu dürfen, daß nicht etwa bloß die Begleitumstände (Säurebildung) die Ueberführung etwaiger Ekchymosen in Stigmata hindern, sondern daß überhaupt die einfache Ekchymose an sich noch keine Ursache zur unbedingten Andauung gibt. Zu letzterer gehört — das lehren ja alle Versuche über die Andauung lebender

Gewebe durch den Magensaft — unverkennbar eine besondere Schädigung der Epithelien; und eine solche braucht durch eine Ekchymose nicht veranlaßt zu sein, wird aber ganz sicher immer durch anhaltenden Sauerstoffmangel veranlaßt. Ich bin zu der Ueberzeugung gekommen, daß die Fälle von Stauung mit ihren Ekchymosen einerseits, von Stigmata im anämischen Magen andererseits Gegensätze in klinischer wie anatomischer Hinsicht darstellen und eine Entwicklung der Stigmata aus Ekchymosen nur in einer beschränkten Zahl von Fällen anerkannt werden kann. Besonders klar scheinen mir die Gegensätze in den Fällen von Neugeborenen zu liegen; bei ihnen findet man entweder zahlreiche Erstickungsekchymosen, oder typische kleinste Nekrosen ohne jede Andeutung einer Blutung im Gewebe, die zu Stigmata sich weiterentwickeln können und meines Erachtens auf den Geburtsshock (Hautreiz etc.) zu beziehen sind. Die Schwäche der Magenverdauung scheint gerade in diesen Fällen ein längeres Verweilen im Zustande der Nekrose zu ermöglichen, so daß man diese hier deutlicher erkennt, als bei Erwachsenen, bei denen der Nekrose die Verdauung so unmittelbar folgt.

Eine weitere interessante Frage betrifft die Beziehung der Stigmata zur Sepsis. Ganz unverkennbar nehmen die septischen Fälle in der Ziffer der Stigmata, namentlich bei den operierten Fällen, einen großen Prozentsatz in Anspruch; die Chirurgen, so z. B. Sprengel, sind daher auch geneigt, der Sepsis für die Entstehung der Stigmata eine besondere Bedeutung zuzuschreiben: Letulle hat die direkte Embolie von Kokken in die Magengefäße als die Grundursache angesehen. Ich habe mich in meinen Fällen von solchen septischen Embolien nicht überzeugen können; die Ränder der Stigmata sehen auch gar nicht abszeßartig aus, und in den Gefäßen habe ich keine Kokken gefunden, womit ich natürlich nicht leugnen will, daß solche Fälle gelegentlich vorkommen (Nauwerck). Ich habe den Eindruck bekommen, daß die Sepsis, vor allem die Peritonitis, durch die schwere Allgemeinerregung des Nervensystems wirksam ist. Askanazys Beobachtungen über die Schädigung der subserösen Darmganglien bei Peritonitis lassen sich in diesem Sinne wohl als anatomischer Beleg für die ja noch durch so viele andere Symptome erwiesene Erregung des Bauchnervensystems anführen. Für die Annahme, daß Thromben der Peritonealvenen, namentlich vom Netz und Mesenterium, bei der Peritonitis entständen und auf retrogradem Wege in die Magenvenen gelangten, liegt dagegen nach meiner Erfahrung kein ausreichendes anatomisches Beweismaterial vor. Bei einer Pyämie, namentlich bei Endocarditis ulcerosa, liegt die Vermutung embolischer Einschleppung von Bakterienpfröpfen natürlich erheblich näher; schon v. Recklinghausen hat vor vielen Jahren einen Fall multipler Embolien in die Magengefäße von einer septisch-thrombotischen Art. coeliaca aus beschrieben. Aber gegen die Verallgemeinerung, daß bei Fällen von Pyämie, Endocarditis ulcerosa u. a. die Embolie regelmäßig die Ursache der Stigmata sei, möchte ich Einspruch erheben. Es handelt sich bei diesen Erklärungen offenbar um ähnliche schwere toxische Zustände des Gesamtorganismus, wie bei anderen schweren Infektionen, namentlich dem Prototyp des „vomito negro“, dem gelben Fieber. Deshalb stehen diese Fälle den Erregungszuständen des Zentralnervensystems nahe, bei denen gleichfalls so auffällig häufig die Stigmata nachgewiesen werden können. Im allgemeinen möchte ich nochmals darauf aufmerksam machen, daß 66 Proz. aller Fälle von Stigmata und Ekchymosen nicht septisch waren; zieht man die letzteren, als nicht zu der eigentlich in

Frage kommenden Erkrankung gehörig ab, so verschiebt sich bei den Stigmata allein (Gruppe I) der Prozentsatz nicht wesentlich zugunsten der septischen Fälle, die auch hierbei nur 45 Proz. ausmachen.

Die Bedeutung des Zentralnervensystems geht aus der hohen Zahl der Stigmafälle bei Erkrankungen desselben ohne weiteres hervor; aus der Gruppe der Shokerkrankungen gehören sicher auch die meisten Fälle hierher, insofern ihr Einfluß auf den Magen auf dem Umweg über das Zentralnervensystem zustande gekommen ist. Die hohe Ziffer der Magenerkrankungen bei Affektionen der Nachbarorgane bei Operierten wie Nichtoperierten deute ich, wie schon gesagt, als Reflexerscheinung; ich glaube um so mehr dazu berechtigt zu sein, als eine erhebliche Zahl der Fälle sich auf Organe bezieht, welche mit dem Pfortadersystem keine Beziehung haben, vor allem auf den Uterus. So dürfen denn wohl die Fälle bei Erkrankungen des Zentralnervensystems gemeinsam mit denen bei Erkrankungen der Nachbarorgane als Stütze für die oben dargelegte Hypothese der nervösen Entstehung der Stigmata gedeutet werden.

Für diese Anschauung lassen sich auch die Versuche Kobayashis verwerten, welche demnächst ausführlicher mitgeteilt werden sollen. Herr Kobayashi erzielte ebensowenig wie frühere Autoren bei den Versuchstieren das typische Bluterbrechen, wohl aber Geschwürsbildungen auf dem Boden hämorrhagischer oder nichthämorrhagischer Nekrosen, z. B. stigmaartige, in solcher Häufigkeit, daß direkt behauptet werden kann, daß die Geschwürsbildung im Magen durch operative Eingriffe verschiedener Art ganz besonders leicht eintritt. Die Operationen haben das Netz und das Mesenterium möglichst vermieden; zum Teil betrafen sie gar nicht die Bauchhöhle, sondern nur das Rückenmark, in Nachahmung der Schiff-Ebsteinschen Versuche. Hiernach erscheint es wahrscheinlich, daß die nicht selten gefundenen Thromben der Mucosavenen am Boden der Nekrosen nicht embolisch, sondern sekundär durch den Reiz des Geschwürs entstanden waren. Einfache Unterbindung kleiner Magengefäße erzielte, wie auch von anderer Seite mehrfach gefunden wurde, keine Geschwürsbildung.

Die Versuche wurden an Hunden und Kaninchen ausgeführt. Ein Teil derselben bezweckte die vorübergehende Anämisierung durch Abbindung der Coeliaca sowie durch Adrenalininjektion in die Muscularis des Magens; ein anderer Teil die Reizung des Nervensystems durch Angriffe auf das Ganglion coeliacum, den Vagus und das Rückenmark.

Wurde bei Hunden die Art. coeliaca $1/2$ bis 2 Stunden unterbunden und dann die Ligatur wieder gelöst, so erfolgten regelmäßig Geschwürsbildungen; schon 29 Stunden nach der Operation waren sie in einem Fall nachweisbar. Adrenalininjektionen erzielten umfangreiche Nekrosen der Schleimhaut, denen sich, anscheinend sekundär, ausgedehnte Submucosablutungen und Eiterungen angeschlossen hatten. Durchschneidungen des Rückenmarks mit nachfolgender Salzsäurefütterung (nach Ewald) erzielten gleichfalls zahlreiche Geschwürsbildungen von deutlichem Stigmacharakter; in einem Falle schon nach 17 Stunden. Denselben Effekt hatte beim Hunde die Stichelung des Plexus coeliacus. — Bei Kaninchen ergab die Abbindung beider Vagi oder eines einzigen an der Cardia positive Resultate; besonders bemerkenswert war, daß die Unterbindung des linken Vagus Ulcera der vorderen, die des rechten Vagus Ulcera der hinteren Magenwand veranlaßte, gewiß ein deutlicher Hinweis auf die unmittelbaren Beziehungen der Nerven zu den Nekrosen.

Auch die Exstirpation des Plexus coeliacus erzielte zahlreiche Geschwüre und Hämorrhagien im Kaninchenmagen (nach 20 Stunden nachgewiesen). Durch künstlich erzeugte Peritonitis wurde noch kein einwandfreies Resultat erzielt.

Mit wenigen Worten möchte ich noch die anatomischen Verhältnisse der Magenarterien berühren, welche für die Auffassung der Stigmata als Effekte spastischer Ischämien heranzuziehen sind. Disse hat durch Injektionen erwiesen, daß die Submucosaarterien ein Kollateralsystem bilden, aus welchem sich die Mucosaarterien als Endarterien, von denen jede ein Gebiet von 1—2 qmm beherrscht, erstehen. Diese Endarterien kommunizieren nur noch durch Kapillaren miteinander; sie zeichnen sich ferner durch eigenartige spiralige Windungen unmittelbar hinter ihrem Eintritt durch die Muscularis mucosae aus. Wir wissen, daß solche Windungen in Organen mit besonders genauen Druckregulationen, z. B. den Ovarien, ausgebildet sind; Disse bringt sie beim Magen in Beziehung zu den Variationen der Füllungszustände des Magens, und sieht sie als Anpassungseinrichtungen an den Wechsel des Füllungsgrades an. Jedenfalls besitzen diese kleinen Endarterien ein besonders langes kontraktiles Stück, und es ist wohl denkbar, daß in diesem Verhältnisse ein anatomisches Hilfsmoment für das Zustandekommen langanhaltender Ischämien gegeben ist.

Für die Beurteilung der Fälle der parenchymatösen Magenblutungen ohne Stigmata ist es sehr erschwerend, daß bei der Sektion die Zustände der oberflächlichsten Magenschleimhautschichten meist histologisch nicht mehr zu erwarten sind. Sind hier nekroseartige Unfärbbarkeit der Kerne und Auflockerung der Gewebe nachweisbar, so kann immer auch eine postmortale Verdauung vorliegen, welche gerade bei der hier in Frage stehenden Erkrankung, wie schon erwähnt wurde, sich besonders häufig und hochgradig findet. Deshalb läßt sich auch nicht behaupten, daß solche oberflächlichste Veränderungen dieser primären Ischämie entsprechen, mithin mit den eigentlichen Stigmata auf einer Stufe stehen. Immerhin bestehen offenbar nahe Beziehungen zwischen beiden Erkrankungsformen; nicht nur das allgemeine Aussehen der betreffenden Mägen, speziell ihre Anämie, sprechen dafür, sondern auch die Tatsache, daß schwere Magenblutungen in Fällen mit nur ganz vereinzelten Stigmata vorkommen; bei solchen muß direkt an eine gleichzeitige parenchymatöse Magenblutung gedacht werden. Jedenfalls erklären sich diese Fälle parenchymatöser Blutung, welche genau unter den gleichen Bedingungen und Symptomen wie die eigentliche Stigmaerkrankung auftreten, erheblich leichter aus der von mir vertretenen Anschauung, welche auf eine vorübergehende Schädigung der Schleimhaut durch Anämie hinausgeht, als aus der Payrschen Auffassung von der Bedeutung der postoperativen retrograden Venenembolien.

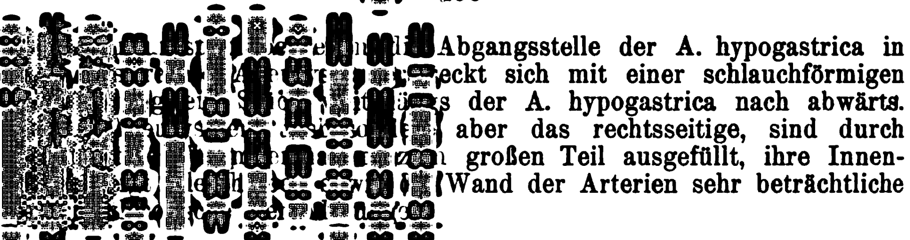
Brünn:

ysmen beider Arteriae

s.

gen Pfründner, der bei der
der Aorta und der peri-

ae communes ist sackförmig
austgroßes Aneurysma. Der
Aneurysmen ist beiderseits
Aorta abdominalis gelegen.



… Abgangsstelle der A. hypogastrica in … eckt sich mit einer schlauchförmigen … s der A. hypogastrica nach abwärts. … aber das rechtsseitige, sind durch … großen Teil ausgefüllt, ihre Innen- … Wand der Arterien sehr beträchtliche

---

LIV.

… ernberg-Brünn:

… es von Uterus bipartitus mit … ärer Vagina.

… igur im Text.

… er 72-jährigen verheirateten Frau, die … sklerose gestorben war.



… sich zwei dünne, walzenförmige, je … Querschnitten kein Lumen erkennen … sind fast horizontal nebeneinander ge- … voneinander, um nach kurzem, etwa … Verlauf bogenförmig nach innen und … ander zu nähern. Etwa 12 cm von … liegen diese beiden Gebilde parallel … getrennt, derart, daß sich ein Zwischen- … Sie biegen hierauf in einem stumpfen

Winkel nach außen um und verlaufen nach entgegengesetzten Seiten. An der Umbiegungsstelle ist beiderseits symmetrisch eine etwa 4 cm lange, spindelige, von vorn nach hinten etwas plattgedrückte Anschwellung erkennbar, an welcher beiderseits die Anheftungsstelle des Ligamentum rotundum nachweisbar ist. An dem distalen, freien Ende sind beiderseits deutlich Fimbrien sowie je ein langgestreckter, fibröser Körper sichtbar, der vollkommen einem atrophischen Ovar entspricht.

Dort, wo die proximalen Enden der walzenförmigen Gebilde nebeneinander gelagert sind, beginnt ein zirka 11 cm langer, etwa federkieldicker, in seinem obersten Anteil ampullenartig erweiterter, nach abwärts immer schmächtiger werdender, dünnwandiger Kanal, der sich bis an die Vulva verfolgen läßt. Derselbe ist durchweg von einer glänzenden Membran ausgekleidet, in welcher mehrere kürzere und längere, quere und schräge Leistchen zu sehen sind, durch welche einzelne seichte, recessusartige Ausbuchtungen abgegrenzt werden. In seinem oberen, wie erwähnt, sackförmigen Abschnitt enthält die Wand anscheinend auch eine dünne Muskelschicht, während sie weiter nach abwärts, soweit sich mit freiem Auge entscheiden läßt, nur von jener zarten Membran gebildet wird.

Bei Betrachtung des äußeren Genitales fällt ein unmittelbar unterhalb des Orificium urethrae gelegener, der Fossa navicularis und dem Vestibulum vaginae entsprechender, geräumiger Blindsack auf, in dessen Grund eine strahlig verzweigte Schleimhautfalte und in der Mitte derselben ein seichtes Grübchen zu sehen sind. Sonst findet sich am äußeren Genitale keine Veränderung. Der früher beschriebene Kanal läßt sich mit seinem äußersten, dünnen, nur mehr für die feinste Sonde passierbaren Endabschnitt bis an den Grund dieses Blindsackes und zwar ungefähr dem beschriebenen Grübchen entsprechend verfolgen, doch gelingt es nicht, eine Kommunikation mit diesem aufzufinden.

Es handelt sich mithin in dem vorliegenden Fall um eine mangelnde Vereinigung der Müllerschen Gänge, um einen Uterus bipartitus, wobei die Grenze zwischen Tube und Uterushorn beiderseits an symmetrischer Stelle (durch die spindelförmige Auftreibung) deutlich erkennbar ist. Gleichzeitig besteht eine rudimentäre Entwicklung der Vagina. Die blindsackförmige Ausstülpung des Vestibulum vaginae ist wohl zweifellos artefiziell durch die Coitusversuche (es handelte sich um eine 72-jährige verheiratete Frau) entstanden.

Der mitgeteilte Fall zeigt eine sehr weitgehende Uebereinstimmung mit einer Beobachtung Rokitanskys. Derartige Fälle scheinen aber überaus selten zu sein, wie sich aus der Besprechung und Literaturzusammenstellung in dem vor kurzem erschienenen Buche v. Rosthorns[1]) ergibt.

1) Die Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane, II. Teil. Die Mißbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane. Nothnagels spezielle Pathologie und Therapie, Bd. XX, II. Wien u. Leipzig, Hölder, 1908.

LV.

Herr Carl Sternberg-Brünn:

Zur Kenntnis der sogenannten „Atresia ani cum fistula suburethrali".

Mit 3 Figuren im Text.

Die Seltenheit der in Rede stehenden Veränderung — es wurden bisher nur wenige einschlägige Fälle publiziert — sowie Besonderheiten des anatomischen Befundes, die für die Erklärung dieser Mißbildung von Bedeutung sind, lassen die Mitteilung des folgenden Falles gerechtfertigt erscheinen.

Es handelte sich um einen 13 Tage alten Knaben, der mit einer Atresia ani zur Welt kam. Aus der Krankengeschichte, die ich der Freundlichkeit des Herrn Direktor Dr. Bittner verdanke, ergibt sich, daß in der Familie des Kindes keine Mißbildungen vorkamen und daß das Kind am Ende einer normalen Schwangerschaft geboren wurde. Bald nach der Geburt fiel der Umgebung des Kindes auf, daß dasselbe den Stuhl unter heftigem Pressen und Schreien aus einer feinen Oeffnung an der Penisspitze entleerte. Das Kind war andauernd unruhig, magerte ab und erbrach häufig.

Die Untersuchung ergab: Abgemagertes, sehr atrophisches Kind, die Hautdecke und die Konjunktiven mit einem leichten Stich ins Gelbliche. In der Mundhöhle und auf der Zunge ein dicker Soorbelag. — Die Untersuchung der inneren Organe ergab keinen wesentlichen Befund.

Das Abdomen meteoristisch, vorgewölbt, auf Druck anscheinend schmerzhaft; zeitweise Darmperistaltik sichtbar. An der Spitze des Penis findet sich unterhalb des Orificium externum urethrae ein zapfenförmiges, kleines Gebilde, an dessen Spitze eine Oeffnung sichtbar ist, aus der sich meconiumartiger Stuhl tropfenweise entleert, anscheinend auch der Harn; das Kind preßt und schreit hierbei sehr heftig. Das Orificium externum urethrae, das sich als seichtes Grübchen präsentiert, führt in einen trichterförmigen, scheinbar blind endigenden Kanal, dessen Sondierung nicht gelingt. Die durch die Oeffnung des beschriebenen zapfenförmigen Gebildes eingeführte Sonde gelangt anscheinend in das Rectum, jedenfalls nicht in die Harnblase. Ein Anus oder ein Analgrübchen ist nicht vorhanden. Die Haut streicht in Form einer Raphe über die Analgegend. Beim Pressen ist daselbst keine Vorwölbung sichtbar.

Am Tage nach der Aufnahme in das Spital (am 12. Lebenstage) wurde durch einen Schnitt in der Medianlinie des Perineums die sich vorwölbende Kuppe des Rectums bloßgelegt und dasselbe inzidiert, wobei sich massenhaft übelriechender, teerartig gefärbter Stuhl und Gase entleerten. — Unter zunehmendem Verfall der Kräfte trat am Tage nach der Operation der Exitus ein.

Die Obduktion ergab folgenden Befund:

Körper 45 cm lang, sehr schwächlich entwickelt. Die allgemeine Decke mit reichlichen Lanugohärchen besetzt; das Abdomen aufgetrieben, die Haut daselbst grün verfärbt; auf der Rückseite diffuse, livide Totenflecke. Oberhalb des Perineum, der Stelle des Anus entsprechend, eine 3 cm lange, frische Operationswunde, durch welche man in das Rectum gelangt. Der Penis von entsprechender Größe und Form; an der Spitze der Glans tritt bei leisem Druck aus der an der gewöhnlichen Stelle gelegenen Urethral-

Unterhalb der Glans, innerhalb
Gebilde, welches sich als ein enger,
nste Sonde passierbarer Kanal er-
hriebenen Operationswunde wieder

ch entsprechend geformt, die Fon-
lie Hirnsubstanz gerötet, ziemlich
ellgewebe fettarm; beide Lungen
ftarm, sehr blutreich. Das Herz
hlußfähig, das Herzfleisch bleich.
emlich groß, dunkel, wenig Pulpa
nis verändert. Beide Nebennieren



n Stelle, hier ist auch kein
vor dem Promontorium ein
nem Breitendurchmesser von
cm, dessen konvexer Rand
ch unten gerichtet ist; an
Auf einem über die größte
t sich dieser Körper als eine
und stark erweitertem Becken
ht in einen kurzen (4 cm
n Anteil einen Durchmesser

von 4 mm, in seinem unteren Anteil einen Durchmesser von 1 cm besitzt und hier ampullenartig erweitert erscheint.

Die Harnblase ist ziemlich groß, dickwandig, starr und am Blasenhals nach links abgeknickt, so daß ihre Längsachse mit der Achse der Urethra einen nach links geöffneten stumpfen Winkel bildet; das Blasenlumen ist leer. Im eröffneten Zustande beträgt die Distanz zwischen Blasenscheitel und Blasenhals 6 cm, die größte Breite 4,5 cm; die Muskulatur ist verdickt, ca. 7 mm breit; die Schleimhaut ist gleichfalls verdickt und weist einzelne Ekchymosen auf. Das Trigonum vesicae ist infolge der Schräglagerung der Blase schief gestellt, außerdem vielfach verzogen, namentlich nach hinten und rechts herangezogen, so daß die Uvula vesicae in den Grund eines trichterförmigen Recessus zu liegen kommt. Die rechte Uretermündung ist deutlich sichtbar und leicht sondierbar, links fehlt die Uretermündung oder auch nur eine Andeutung einer solchen vollständig. In der Schleimhaut des Blasenhalses in der Gegend des Orificium internum urethrae finden sich reichlich verzweigte und verästelte, narbige Schleimhautfalten, wodurch der Blasenhals beträchtlich verengt, abgeknickt und geschlängelt erscheint und äußerst schwer sondierbar ist. Nur mit Mühe gelangt die Sonde von hier in die geräumige Pars prostatica urethrae, in der gleichfalls zahlreiche Schleimhautfalten zu sehen sind, und in die überaus enge Pars membranacea urethrae.

Genau entsprechend der beschriebenen trichterförmigen Einziehung des Trigonum vesicae bezw. dem Blasenhals, geht das Rectum ziemlich plötzlich in einen engen, nur für die feinste Sonde passierbaren Kanal über, der seitlich und unterhalb von der Urethra durch den ganzen Penis verläuft und innerhalb des Praeputiums unter der Glans penis in Form jenes eingangs beschriebenen drehrunden Gebildes endigt. Am trichterförmigen Uebergang des Rectum in diesen Kanal ist die Darmschleimhaut in starre, konvergierende, leistenartige Falten gelegt. Der Kanal hat, vom Ende des Rectum bis zu seiner Ausmündung gemessen, eine Länge von $5^1/_2$ cm, ist ziemlich dünnwandig und allenthalben von einer glatten, glänzenden Membran ausgekleidet.

Beide Hoden liegen vor dem Leistenring, sonst am Genitalapparat keine Veränderung.

Der Magen ausgedehnt, mit wässerigem Inhalt gefüllt, seine Schleimhaut ohne wesentlichen Befund. Die gesamten Dünndarmschlingen ebenso wie der Dickdarm beträchtlich ausgedehnt und mit Meconium und schleimigen Massen prall gefüllt; die Flexura sigmoidea und das Rectum sehr beträchtlich erweitert und prall mit schleimigem, grau-grünlichem Inhalt gefüllt. Der Enddarm hat im eröffneten Zustande eine Breite von etwa 7—8 cm; knapp oberhalb dem Uebergang in den früher beschriebenen Kanal ist er (entsprechend der eingangs beschriebenen Operationswunde) durch einen Längsschnitt eröffnet.

An den Hals- und Rachenorganen keine pathologische Veränderung.

Es bestand also in dem vorliegenden Falle ein völliger Defekt einer Niere und ihres Ureters, eine Dystopie der anderen Niere, ferner eine Mißbildung des Rectums, das in einen langen, engen, anscheinend von einer Schleimhaut ausgekleideten, an der Unterseite des Penis parallel der Urethra verlaufenden und innerhalb des Praeputiums unterhalb der Glans selbständig ausmündenden Kanal überging. Besonders bemerkenswert sind ferner die Veränderungen am Harnblasenhals, die zu einer Stenosierung, Knickung und Schlängelung desselben und in weiterer Folge zu einer Hypertrophie der Harnblase, zur Erweiterung des Ureters und zu einer beträchtlichen Hydronephrose geführt haben.

Derartige Fälle von Mißbildungen des Rectums werden in der neueren Literatur bekanntlich als Atresia ani cum fistula suburethrali bezeichnet. Wie eingangs erwähnt, wurden bisher nur spärliche einschlägige Beobachtungen mitgeteilt.

Cruveilhier (1) beschrieb einen Fall von Atresia ani, in welchem das Rectum sich in einen langen schmalen, mit Schleimhaut ausgekleideten Gang fortsetzte; derselbe verlief in der Raphe des Penis und mündete an der unteren Seite der Glans unterhalb des Ostium urethrae nach außen.

Aehnlich scheint der Fall von Fristo (2) beschaffen gewesen zu sein, bei welchem das Rectum „se contournait de gauche à droite sur le col de la vessie et prenait la direction de l'urèthre, qu'il longeait latéralement à gauche pour venir se porter sur le dos de la verge, un peu au dessous du gland". Die Anhäufung von Meconium in dem Gange vergrößerte noch das Volumen des Penis.

In dem Falle von Späth (3), der ein 40 Stunden altes Kind betraf, verlief das Rectum gegen den Bulbus urethrae hin und zog von hier, immer enger werdend, bis an das Frenulum glandis, wo es verschlossen an der Eichelspitze mündete.

Einen einschlägigen Fall teilt Stieda (4) mit. Der Mastdarm ging in einen Kanal über, der durch die Basis des Scrotum hindurch lief, an der Peniswurzel wieder an die Haut trat und sich ganz oberflächlich an der unteren Fläche des Penis bis zur Umschlagsfalte des Praeputium hin fortsetzte, um hier mit einer Anschwellung blind zu endigen.

Endlich verdanke ich einer liebenswürdigen Mitteilung des Herrn Professor Englisch die Kenntnis eines nicht publizierten Falles aus seiner Privatpraxis, der sich völlig an die Beobachtung von Stieda anreiht. In diesem Falle, der einen 3 Tage alten Knaben betraf, verlief der Gang ebenfalls an der unteren Fläche des Penis parallel der Harnröhre bis zum Praeputium, wo er blind endigte; bei operativer Eröffnung desselben entleerte sich aus dem Gange Meconium.

Weitere analoge Fälle konnte ich in der Literatur nicht auffinden; allerdings sind mehrere Beobachtungen publiziert, in welchen das Rectum in einen Gang auslief, der am Scrotum bezw. an der Peniswurzel mündete.

Suchen wir nun nach einer Erklärung für die Entstehung der in Rede stehenden Mißbildung, so stoßen wir auf große Schwierigkeiten. Während sich die gewöhnlichen Fälle einfacher Atresia ani entwicklungsgeschichtlich leicht erklären lassen, ist dies bei den Fällen mit äußeren Fistelgängen nicht möglich. In der Literatur liegen zwei Erklärungsversuche für die Entstehung der beschriebenen Veränderung vor:

Nach der Meinung Franks (5), der sich in seinen Ausführungen im wesentlichen auf die bekannten Untersuchungen Reichels (6) stützt, entsprechen die äußeren Fistelgänge nicht dem Kloakengang, sondern „nur jener oberflächlichen Furche oder Spalte, welche die in der Tiefe bereits vereinigte paarige Anlage des Perineum (Analhöcker) und der Genitalwülste noch eine Zeitlang voneinander scheidet, nachdem die Obliteration der eigentlichen Kloake bereits vor sich gegangen ist, und welche Spalte oder Rinne vom ektodermalen Sinus analis nach vorne in den ektodermalen Sinus urogenitalis zieht. Bleibt diese Spalte in einer variablen Länge zum Teil offen, so entsteht ein Kanal, der vom Analteil des Mastdarmes ausgeht, in einem beliebigen Niveau zwischen den Schlußflächen der paarigen Damm-Scrotalanlage nach vorne verläuft und an einer beliebigen Stelle der oberflächlichen Schlußlinie (Raphe)

nach außen mündet." Der Damm wäre also nach dieser Erklärung normal entwickelt, zwischen seinen beiden Hälften ist aber ein Fistelkanal offen geblieben.

Rotter (7) folgt in seiner Darstellung der Schilderung Reichels bezw. Franks. Keibel (8) macht hingegen embryologische Bedenken gegen die Erklärung Franks geltend, und ihm schließt sich Stieda an.

Derselbe erhebt gegen Frank insbesondere den Einwand, daß die histologische Untersuchung der Wand des Kanales in dem von ihm mitgeteilten, oben zitierten Falle die Annahme Franks widerlege. Stieda fand nämlich nur in den rückwärtigen Anteilen des Kanales eine epitheliale Auskleidung, die den Charakter der Rectumschleimhaut darbot, während die mittleren Anteile vollständig epithellos waren. Wäre nun der Fistelgang im Sinne Franks aus einer in der Mittellinie des Damms resp. Scrotums und Penis verlaufenden Furche hervorgegangen, so müßte er in seiner ganzen Ausdehnung epidermoidal beschaffen sein. Nach den Untersuchungen Stiedas ist dies aber nicht der Fall, da er einerseits, wie bereits angegeben, in größerer Ausdehnung eine epitheliale Auskleidung angeblich vermissen läßt, andererseits nicht in dem ektodermalen, sondern in dem entodermalen Abschnitt des Rectums beginnt. Auf Grund dieser, hier in Kürze wiedergegebenen Erwägungen weist Stieda die Erklärung Franks zurück und entwickelt eine andere Auffassung über die Entstehung der fraglichen Mißbildung: Der durch den Darminhalt ausgeübte Druck wölbt die Wand des Rectums sackartig vor, es kommt zum Durchbruch desselben (daher weist der Anfangsteil des Fistelganges den Charakter der Mastdarmschleimhaut auf) und nun bildet sich ein Fistelgang im lockeren Bindegewebe der Umgebung (daher Mangel einer epithelialen Auskleidung), der schließlich in das Gebiet der Epidermis eintritt.

Kaufmann (9) akzeptiert die von Stieda vorgebrachten Argumente gegen die Anschauung Franks und die von ihm vorgeschlagene Erklärung.

Da mithin dem histologischen Aufbau des fraglichen Kanales eine ausschlaggebende Bedeutung für seine Erklärung und Deutung zukommt, wurden auch in unserem Falle Stücke aus verschiedenen Abschnitten des Ganges, sowie des unteren, hochgradig erweiterten Anteiles des Rectum der mikroskopischen Untersuchung unterzogen. Es ergab sich hierbei, daß der Kanal in seinem ganzen Verlauf eine epitheliale Auskleidung besitzt. Dieselbe wird fast durchweg von kubischen Epithelzellen gebildet, die vollkommen jenen gleichen, welche die Auskleidung des unteren Rectumabschnittes bilden; nur im vordersten Anteil des Kanales, nahe seiner Mündung, findet sich ein mehrschichtiges Plattenepithel. Von Wichtigkeit ist ferner, daß die Wand des Kanales in seinem ganzen Verlaufe eine ziemlich breite Schichte von Ringmuskulatur enthält, welche dem Lumen konzentrisch angeordnet und aufs deutlichste von der unmittelbar angrenzenden Muskulatur der Urethra getrennt ist.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt also, daß der fragliche Gang, der makroskopisch die unmittelbare Fortsetzung des Rectum darstellt, histologisch den gleichen Aufbau und die gleiche Zusammensetzung aufweist wie der Mastdarm.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der histologischen Untersuchung Stiedas; trotzdem glauben wir aber, das es sich in beiden Fällen um die gleiche Bildung handelt. Daß im Falle

Stiedas streckenweise kein Epithel nachweisbar war, glauben wir mit größter Wahrscheinlichkeit darauf zurückführen zu dürfen, daß dasselbe bei der Untersuchung des Präparates und zwar bei der jedenfalls vorgenommenen Sondierung des Ganges abgestreift wurde. Wenn man bedenkt, wie schwierig und mühsam die Sondierung dieses engen, zartwandigen Gebildes ist, so wird man es gewiß leicht begreiflich finden, daß trotz größter Vorsicht das Epithel streckenweise abgehoben werden kann. Auch in unserem Falle haben wir das Epithel nicht im ganzen Bereiche des Querschnittes gleichmäßig erhalten gefunden, es war vielmehr nur im Grunde des Kanales überall ununterbrochen erhalten, also dort, wo die Sonde offenbar wenig oder gar nicht die Wand berührt hat, während an der seitlichen Zirkumferenz auch in unserem Falle das Epithel stellenweise fehlte; es kann aber nach dem histologischen Befund nicht dem geringsten Zweifel unterliegen, daß es sich in solchen Fällen um artefiziell erzeugte Defekte des Epithels handelt.

Verwerten wir nun den histologischen Befund für die Erklärung des fraglichen Ganges, so müssen wir die früher vorgebrachten Deutungen desselben ablehnen.

Wir können zwar auf Grund unserer Untersuchungen nicht in dem histologischen Befunde jenen Widerspruch zu der Auffassung Franks finden, den Stieda in demselben erblickt, da wir ja tatsächlich eine epitheliale Auskleidung des Kanales nachweisen konnten, es dürfte sich aber, wie auch schon von anderer Seite hervorgehoben wurde, die Erklärung Franks mit den entwicklungsgeschichtlichen Tatsachen nicht in Einklang bringen lassen.

Den Erklärungsversuchen Stiedas vermögen wir aus mehreren Gründen nicht beizupflichten. Spricht schon der Nachweis einer überall vorhandenen epithelialen Auskleidung und eines selbständigen Muskelmantels gegen die Annahme, daß der Kanal eine durch Perforation des Rectums und Eindringen des Meconium in das Zellgewebe entstandene Fistel darstelle, so wäre bei dieser Erklärung auch unverständlich, warum in mehreren Fällen (Späth, Stieda, Englisch) der Gang blind endigte. Stieda nimmt an, daß „der offenbar sich allmählich abschwächende Druck keine Kraft mehr gehabt habe, um den letzten Teil der Epidermis zu durchbohren". Es ist dies aber kaum verständlich, wenn man mit Stieda annimmt, daß das gestaute Meconium sogar die Rectalwand perforieren konnte.

Bei Erklärung des fraglichen Ganges in unserem Falle müssen zwei Momente Berücksichtigung finden: 1) der anatomische Aufbau desselben, der, wie oben ausgeführt, vollkommen jenem des Rectum entspricht, und 2) der Umstand, daß sich am Blasenhals zweifellos Residuen eines pathologischen Prozesses finden, wodurch es zu beträchtlicher Stenosierung, Knickung und Schlängelung desselben und so zur Hypertrophie der Blase und Hydronephrose gekommen ist. Welcher Natur diese krankhafte Veränderung gewesen ist, ob es sich, was ja am wahrscheinlichsten ist, um den Ausgang einer frühzeitig in der embryonalen Entwicklung abgelaufenen Entzündung handelt, läßt sich nicht mehr entscheiden. Jedenfalls entspricht der Sitz dieser Veränderung genau jener Stelle, an welcher beim Embryo die Trennung der Kloake in einen ventralen und einen dorsalen Abschnitt, i. e. in Harnblase und Rectum erfolgt. Dieser Umstand legt den Schluß nahe, daß ein Zusammenhang zwischen dem abgelaufenen krankhaften Prozeß und der vorgefundenen Mißbildung

besteht, bezw. daß die Entstehung der letzteren auf ersteren zurückzuführen ist.

Eine Erwägung der embryologischen Verhältnisse zeigt nun tatsächlich eine Möglichkeit, eine beiden angeführten Momenten Rechnung tragende Erklärung für die Entstehung der Mißbildung zu geben. Es wäre nämlich vorstellbar, daß unter dem Einflusse jenes pathologischen Prozesses, der sich dort abgespielt hat, wo normaler Weise die kraniale Wand des Kloakenganges nach abwärts wächst, gleichsam eine geringe Deviation der Kloakenscheidewand ventralwärts erfolgte, derart, daß dieselbe den Kloakenboden nicht in der gewöhnlichen Weise erreichte, sondern gegen den Genitalhöcker zu hinunter gewachsen ist (vgl. den punktierten Pfeil in der Fig. 2 der Skizze), oder richtiger, daß die Trennung zwischen Blase und Rectum erst im Bereiche des Genitalhöckers erfolgte. Beistehende schematische Zeichnung möge diese Vorstellung erläutern.

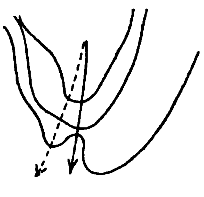


Fig. 2.

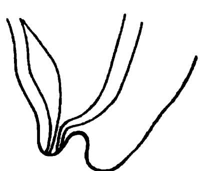


Fig. 3.

Selbstverständlich ist hierbei, wie auch in anderen einschlägigen Fällen, vorauszusetzen, daß durch Einwachsen von Mesoderm der Durchbruch des Rectums nach außen an der gewöhnlichen Stelle verhindert wurde [vergl. z. B. auch Borrmann (10)]. Nehmen wir nun eine derartige Abweichung der Wachstumsrichung der Kloakenscheidewand an, so ist es klar, daß bei weiterem Wachstum des Geschlechtshöckers resp. Umwandlung desselben zum Penis, auch der dorsale Kloakenabschnitt mitwachsen und so die Form eines langen, engen, an der unteren Fläche des Penis, in der Nähe und parallel der Urethra verlaufenden, entweder blind endigenden oder offen ausmündenden Kanales annehmen kann. Es ist dann auch des weiteren klar, daß der Gang, der ja im Sinne dieser Erklärung den Endabschnitt des Darmes bildet, auch die gleiche histologische Zusammensetzung aufweisen muß wie dieser.

Wenngleich wir die Schwierigkeiten des ausgeführten Erklärungsversuches nicht verkennen, so halten wir denselben dennoch in Anbetracht des an der hinteren Harnblasenwand erhobenen anatomischen Befundes und vor allem in Anbetracht des histologischen Aufbaues des „suburethralen“ Ganges für begründet. Wird aber diese Erklärung angenommen, dann liegt in diesen seltenen Fällen, streng genommen, nicht eine Atresia ani mit äußerer Fistelbildung, sondern eine Wachstumsanomalie, eine abnorme Bildung und Lage des Rectums bezw. Anus vor, die wohl auch dementsprechend zu bezeichnen wäre und für welche der gebräuchliche Name „Atresia ani cum fistula suburethrali“ unrichtig ist.

Von der zweiten, in dem vorliegenden Falle vorgefundenen Mißbildung, dem Defekt der einen Niere, soll hier nicht weiter die Rede sein, es sei nur bemerkt, daß es sich hier um einen wirklichen, nicht wie gewöhnlich, nur scheinbaren Nierendefekt handelte.

Literatur.

1) Cruveilhier, vergl. Förster, Die Mißbildungen des Menschen. Jena 1865, Tafel XXIII, Fig. 7 und 8.
2) Fristo, Compt. rend. des travaux de la soc. de la Moselle, 1830. — Zitiert nach Nélaton, Eléments de Pathologie chirurgicale.
3) Späth, zitiert nach Frank.
4) Stieda, Ueber Atresia ani congenita und die damit verbundenen Mißbildungen. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 70, 1903, S. 555.
5) Frank, Ueber die angeborenen Verschließungen des Mastdarmes. Wien, Šafář, 1892.
6) Reichel, Archiv für klinische Chirurgie, Bd. 46, 1893.
7) Rotter, Die Erkrankungen des Mastdarmes und Afters. Handbuch der praktischen Chirurgie, Stuttgart, Bd. 3, 2. Teil, 1901.
8) Keibel, Archiv für Anatomie und Physiologie, 1896.
9) Kaufmann, Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie, 4. Aufl., Berlin 1907.
10) Borrmann, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, X, 1906, p. 97.

LVI.

Herr R. Bayer-Zürich:

Ueber das Sclerema neonatorum.

Meine Herren! In der ersten Lebensperiode tritt nicht allzu selten eine den Aerzten längst geläufige Erkrankung auf, die man früher schlechtweg Sclerema neonatorum genannt hat. Ihre Symptome sind bekanntlich eine auffallende Verhärtung der Haut, ein zunehmender Gewichtsverlust, subnormale Körpertemperatur, bis nach kürzerer oder längerer Zeit der Exitus eintritt. In der Folge hat man gelernt, 2 Formen zu unterscheiden: das adipöse Sklerem mit einer diffusen, brettharten Infiltration, Blässe und Trockenheit der Haut; und das Sklerödem, charakterisiert durch eine mehr umschriebene, auf Fingerdruck erkennbare ödematöse Durchtränkung des subkutanen Gewebes. Von diesen beiden Unterarten ist das Sklerödem hinsichtlich seiner Pathogenese ziemlich aufgeklärt; man faßt es heutzutage wohl durchweg als Teilerscheinung einer allgemeinen Zirkulationsstörung auf. Ueber die Aetiologie des Sclerema adiposum dagegen gehen die Ansichten noch immer auseinander. Am meisten dachte man daran, daß infolge von exzessiver Temperaturerniedrigung eine Erstarrung des Fettgewebes eintritt. Langer und Knöpfelmacher schufen die Basis für diese Theorie. Nach ihren Untersuchungen soll nämlich das subkutane Fett des Neugeborenen von demjenigen des Erwachsenen in einer bestimmten Richtung abweichen; sie fanden, daß der Erstarrungspunkt höher liegt, und beziehen es darauf, daß das Fett des Neugeborenen weniger Oelsäure enthält als das des Erwachsenen, wie sie das chemisch nachweisen konnten. Demnach würde eine Gerinnung schon eintreten können bei Temperaturen, die der normalen Körperwärme nahe kommen. Weiterhin hat Knöpfelmacher die Beobachtung bestätigt, daß das Fett an den verschiedenen Körperregionen verschieden zusammengesetzt ist und speziell konstatiert, daß Palmae und Plantae ölsäurereicher sind, eine Tatsache, die mit der Erfahrung übereinstimmt, daß beim Sklerem gerade diese Körperpartien verschont bleiben. Im übrigen konnte Knöpfelmacher für das Sklerem selbst keine spezifische Veränderung des Fettgewebes feststellen. Es

würde sich danach nur um eine allgemeine Disposition des Säuglings zu dieser eigentümlichen Affektion handeln. Eine Temperaturerniedrigung, die im späteren Leben unschädlich wäre, würde auf der Basis dieser Disposition das Sklerem hervorrufen. Mit dieser Auffassung würde die weiterhin von Knöpfelmacher festgestellte Tatsache übeinstimmen, daß der Gehalt des Fettes an Oelsäure und die Erniedrigung des Erstarrungspunktes während des ersten Lebensjahres zunimmt und in gleicher Weise die Disposition zum Sklerem schwindet. So schien also auch das Sclerema adiposum ziemlich geklärt.

Nun haben aber neuere Arbeiten von Thiemisch und Siegert diesen Standpunkt erschüttert. Zunächst bestritt Thiemisch den regelmäßigen Zuwachs des Oelsäuregehaltes während des ersten Lebensjahres; dagegen konnte er die Angabe Knöpfelmachers bestätigen, daß das Fett Neugeborener in gutem Ernährungszustand ölsäurereicher ist als solcher in schlechtem. Aber auch diese letztere Angabe wird von Siegert in Frage gestellt, insofern als er keinen Parallelismus zwischen Oelsäuregehalt und allgemeiner Konstitution vorfand. Danach wäre also beim Neugeborenen nicht, wie Knöpfelmacher meint, eine allgemeine Disposition zum Sklerem gegeben, sondern es müssen nach Ansicht von Siegert noch besondere, vorläufig unaufgeklärte Momente maßgebend sein.

Die Kontroverse steht also heute so:

Hat das Fettgewebe des Neugeborenen überhaupt eine andere Konstitution derart, daß z. B. eine Temperaturerniedrigung, die im späteren Lebensalter keine Erscheinungen auslöst, bei ihm Sklerem hervorruft; oder ist das Fettgewebe des Neugeborenen von annähernd derselben Zusammensetzung wie im späteren Alter und nur beim Sklerem ein spezifisch verändertes. In diesem Falle müßte noch eine Ursache für die besondere pathologische Veränderung des Fettgewebes gefunden werden, die im betreffenden Falle Sklerem schafft.

Ich hatte nun Gelegenheit, einige Sklеremkinder zu untersuchen und habe dabei auf diese Frage Rücksicht genommen.

Ich habe regelmäßig von verschiedenen Stellen das Fett auf Schmelz- und Erstarrungspunkt geprüft und den Oelsäuregehalt prozentualiter nach der v. Hüblschen Jodadditionsmethode, wie auch quantitativ nach Lebedeff festgestellt, wobei ich, einem Vorschlag von Farnsteiner folgend, zur Trennung der flüssigen und festen Fettsäuren Benzol benutzte.

Zunächst untersuchte ich einen Fall von Sklerödem und konstatierte eine leichte Erhöhung des Schmelzpunktes, eine Inkonstanz des Erstarrungspunktes an den verschiedenen befallenen Körperteilen. Die Jodzahlen waren je nach der Entnahme des Fettes verschiedene, die quantitativen Werte aber nach der Methode von Lebedeff konstant um 40 Proz. gelegen. Halte ich demgegenüber die Angabe Lebedeffs, daß der gesunde Neugeborene — nach derselben Methode untersucht — einen Gehalt von 62 Proz. besitzt, so ergibt sich eine deutliche Reduktion der Oelsäure, wenn ich auch bemerken muß, daß das Kind nur 42 cm lang, also nicht ausgetragen war.

Hauptsächlich erstreckten sich aber meine Untersuchungen auf 2 Fälle von reinem Fettsklerem; beides waren Zwillingsgeburten, ein Zusammentreffen, das schon Andry früher besonders hervorgehoben hatte. Beide Male war der Knabe sklerematös; in dem Falle A blieb das Mädchen gesund und am Leben, im Falle B kam die Schwester wegen

Asphyxie zur Sektion, so daß ich sie für meine Untersuchungen als Vergleichsobjekt benutzen konnte.

Als Resultat ergab sich mir nun auf Grund mehrfach angestellter Wiederholungen für die Skleremkinder:

Inkonstanz des Erstarrungspunktes;

ausgesprochene Erhöhung des Schmelzpunktes, das eine Mal bis 52°, das andere Mal bis 70°.

Ich konnte auch gleichzeitig die Beobachtung von Heintz und Guth bestätigen, daß der Schmelzpunkt ein verschiedener, ein niedrigerer ist, wenn man zuvor das Fett in sehr schneller Weise aus dem flüssigen in den festen Aggregatzustand überführt. Unter Einhaltung entsprechender Vorsichtsmaßregeln ergaben sich mir aber in der Folge konstante Werte.

Verschiedenheit der Jodzahl in beiden Fällen;

Konstanz des quantitativ bemessenen Oelsäuregehaltes: 23,4 resp. 24 Proz.

Demgegenüber fand ich bei dem gesunden Zwilling des Paares B Erstarrung bei 17°, Einschmelzung bei 35°, den Oelsäuregehalt nach v. Hübl 47 Proz. und quantitativ einen solchen von 62 Proz.

Eine Paralleluntersuchung an einem Zwillingspaar C ohne Sklerem, von dem ebenfalls beide Kinder zur Sektion kamen, ergab denselben Schmelz- und Erstarrungspunkt von 35° resp. 17°; dagegen fand ich an den verschiedenen Entnahmestellen, auf beide Kinder gleichmäßig verteilt, einen quantitativen Oelsäuregehalt von 35—38 Proz. Das durchaus analoge Resultat erhielt ich bei einem vierten Vergleichskind, ebenfalls Zwillingsgeburt, von der mir nur das eine Kind zur Verfügung stand.

Ich möchte bemerken, daß auch die Testkinder in ihrem nicht vollentwickelten Körpergewicht und Allgemeinzustand den Skleremkindern entsprachen.

Meine Befunde scheinen auf den ersten Blick speziell für die Richtigkeit der Knöpfelmacherschen Angabe zu sprechen, daß schwächliche Kinder eine gleichmäßige Erniedrigung des Oelsäuregehaltes zeigen. Dem steht aber gegenüber, daß erstens die Skleremkinder einen erheblich niedrigeren Oelsäuregehalt haben als die gleichentwickelten normalen; zweitens, daß der eine Zwilling ohne Sklerem des Paares B gegenüber dem Oelsäuregehalt der untersuchten Vergleichskinder eine bedeutende Erhöhung, nämlich wie eines ausgetragenen Kindes, von 62 Proz. aufwies. Sonach besteht also nicht diese gleichmäßige von Knöpfelmacher supponierte Disposition des Neugeborenen zum Sklerem, sondern ich muß annehmen, daß für meine Fälle die pathologische Reduktion des Oelsäuregehaltes das auslösende Moment für Sklerem gewesen ist. Diese Annahme drängt sich um so mehr auf, als hier die anderen Erklärungsversuche, die man bisher für die Aetiologie der Erkrankung gegeben hat, auf Grund des klinischen und anatomischen Befundes im Stiche lassen.

Die Kinder mit Fettsklerem stammten von gesunden Müttern; der Geburtsverlauf war glatt. Anfangs machten sie einen gesunden, wenn auch schwächlichen Eindruck; nach 3 Tagen stellte sich in typischer Weise, von den Beinen ausgehend, eine zunehmende brettharte Infiltration der Haut ein, die angeblich nur Brust und Scrotum freiließ; die Haut konnte weder in Falten aufgehoben, noch mit dem Finger eingedrückt werden; klägliches anhaltendes Schreien, kein Stuhlabgang, weder Verlust, noch Aufnahme von Flüssigkeit; während der Krankheitsdauer, die das eine Mal 6, das andere Mal 12 Tage betrug, rapider Gewichtsverlust und Abnahme der Körpertemperatur bis zu einer Tiefe, für die das Maximalthermometer nicht mehr genügte. Die Sektion ergab nirgends Höhlenergüsse oder Blutungen und durchaus normale Verhältnisse an Darm und parenchymatösen Organen.

In dem Sklerödemfall, wo die Mutter an leichtem Icterus catarrhalis erkrankt war, trat die Affektion ebenfalls am 3. Tage auf, blieb aber bloß auf Gesicht und Extremi-

täten lokalisiert. Klinisch entsprach er sonst den vorigen; die Sektion ergab geringe Stauung in den Unterleibsorganen, keinerlei Entzündungsherde in der Umgebung der Hautkapillaren.

Die chemische Veränderung mußte, wie man a priori erwarten darf, einen maßgebenden Einfluß auf die physikalischen Eigenschaften des Unterhautfettes haben. Entgegen Knöpfelmacher sehe ich dies in einer Erhöhung des Schmelz-, nicht des Erstarrungspunktes bestätigt. Der Konsistenzgrad des Skleremfettes ist durch den geringeren Prozentgehalt an Oelsäure von dem Punkt völliger Verflüssigung weiter abgerückt; auf den Moment der Erstarrung selbst müssen neben der Oelsäure noch andere Faktoren regulatorisch einwirken. In dieser Hinsicht gibt mir die merkwürdige Differenz zwischen den Resultaten der beiden angestellten Methoden — nach v. Hübl und Lebedeff — vielleicht einen Fingerzeig. Sie legte die Deutung nahe, daß pathologischerweise beim Sklerem irgendwelche gesättigte Fettsäuren auftreten, die einen labilen Bau und besondere Jodaffinität besitzen; und diese werden natürlich durch die v. Hüblsche Jodzahl, die ja überhaupt alle jodaffinen Fettsäuren angibt — nicht aber durch die quantitative Methode in die Wertbestimmung der Oelsäure aufgenommen werden. Es liegt auf der Hand, daß diese fraglichen Fettsäurekomponenten ihrerseits an der Regulierung des Erstarrungspunktes partizipieren.

Was die Ursache dieser chemisch-physikalischen Aenderung des Skleremfettes ist, und ob sie das einzig ausschlaggebende Moment für die Erkrankung bedeutet, muß ich freilich in suspenso lassen. Histologisch fand sich eine auffallende Kleinheit der Fettzellen des Unterhautzellgewebes, für die es noch festzustellen wäre, ob sie bloß auf Konto der geringen Entwicklung der Kinder zu setzen ist.

Zum Schluß bedarf der enorme Unterschied in dem Oelsäuregehalt der Kinder ein und desselben Zwillingspaares B einer besonderen Erwähnung. Der Knabe mit Sklerem hatte den auffallend niedrigen, das Mädchen ohne Sklerem einen bedeutend erhöhten Gehalt an Oelsäure, wenn ich ihn mit dem Ergebnis der Untersuchung an den Vergleichszwillingen C zusammenhalte. Man wird mir wohl Recht geben, wenn ich die Entstehung dieser pathologischen, auf beide Kinder gleichermaßen sich erstreckenden Veränderung in der Zusammensetzung des Unterhautfettgewebes zeitlich in das intrauterine Leben verlege. Damit ist aber erwiesen, daß es sich bei dem Sklerem um eine angeborene spezifische Verminderung des Oelsäuregehaltes des Unterhautfettgewebes handelt.

LVII.

Herr R. Maresch-Wien.

Ein Fall von hyperplastischer Periostitis.

Mit 2 Figuren im Text.

Meine Herren! Ich erlaube mir einige Skeletteile eines Falles von allgemeiner hyperplastischer Periostitis zu demonstrieren und den Fall selbst kurz zu besprechen.

Die wichtigsten krankengeschichtlichen Daten sind folgende: F. H., eine 24-jährige Schneiderin, war nach Angabe ihrer Mutter als erstes Kind im siebenten Schwangerschaftsmonate zur Welt gekommen und soll immer schwächlich und kränklich gewesen sein. (Im ersten Monate hatte das Kind Gelbsucht, später Ekzeme, im Alter von 5 Jahren eine mit Exanthem einhergehende Erkrankung, im 8. Lebensjahre eine Augenentzündung, die ca. 5 Monate anhielt.) Schon sehr frühzeitig zeigte das Kind Trommelschlägerfinger, denn die Mutter erinnert sich, daß sie — als das Kind noch „ganz klein" war — von einer Bekannten auf die verdickten Fingerenden desselben aufmerksam gemacht worden war. Seit dem 15. Lebensjahre war Patientin mit Nähmaschinenarbeit beschäftigt.

Vor 2 Jahren erkrankte sie unter Husten, magerte stark ab, doch besserte sich ihr Zustand nach einer Milchkur. Weihnachten 1906 sollen Schwellungen der Hand- und Beingelenke aufgetreten sein, die nach dem Gebrauche von Schwefelbädern — es war vom behandelnden Arzte „Rheumatismus" angenommen worden — sich angeblich wieder zurückbildeten.

Die Patientin suchte erst im Oktober 1907 das Krankenhaus auf, als sich heftige Durchfälle und kolikartige Schmerzen im Unterleib eingestellt hatten. Sie bot zu dieser Zeit alle klinischen Zeichen einer hyperplastischen Periostitis. Außerdem wurden klinisch Lungentuberkulose und tuberkulöse Geschwüre des Darmes angenommen. Da eine deutliche Cyanose des Gesichtes wie auch der Extremitäten vorhanden war — eine Veränderung, die nach Aussage der Angehörigen seit jeher bestanden haben soll — so vermutete man auch einen vielleicht angeborenen, klinisch nicht näher bestimmbaren Herzfehler. — Schon 14 Tage nach der Aufnahme starb die Patientin unter den Erscheinungen einer Perforationsperitonitis.

Auszug aus dem Obduktionsprotokoll.

Der Körper, 160 cm lang, hochgradig abgemagert. Allgemeine Decke blaß. Muskulatur atrophisch. Daß Gebiß zum Teil kariös, Zahnstellung normal, Unterkiefer nicht verdickt. Hals mittellang, schmal, Thorax lang, flach, Mammae klein, drüsenarm. Abdomen im Thoraxniveau nur unterhalb des Nabels dasselbe leicht überragend. An den oberen Extremitäten die Skeletteile durch die atrophischen Weichteile deutlich tastbar und im Vergleiche zu der allgemeinen schwächlichen grazilen Beschaffenheit des Körpers auffallend massig — besonders über den Ellbogen — und Handgelenken. Die Hände selbst lang und schmal, nur die Metacarpophalangeal- und Interphalangealgelenke leicht verdickt. Auffallend verbreitert sind jedoch die Endglieder der Finger. An ihrer Verbreiterung beteiligen sich, soweit sich dies durch Palpation feststellen läßt, nicht die Phalangen, sondern nur die Weichteile und die uhrglasförmig sowohl in der Längs- wie Querrichtung gekrümmten Fingernägel. So beträgt die größte Breite und Länge der Nägel an den Mittelfingern 20 mm, an den Daumen 22 mm. Mit der Verbreiterung der Endglieder ist keine Dickenzunahme in dorsopalmarer Richtung verbunden, so daß die Nagelglieder wie flache Scheiben den schlanken Mittelphalangen aufsitzen. An den unteren Extremitäten sind analoge Veränderungen nachweisbar. Die Oberschenkelknochen in der distalen Hälfte plump und massig. Der Umfang der Unterschenkel unterhalb der Kniegelenke (rechts 26,

links 25 cm) nur etwas größer als oberhalb der Knöchel (rechts 24, links 23 cm). Die Haut der Fußrücken und der Unterschenkel nur leicht teigig ödematös. Die Endglieder der Zehen in gleich auffallender Weise wie die Finger verbreitert, die Nägel in der Längsrichtung stark gekrümmt.

Der Horizontalumfang des Schädels beträgt 52 cm. Das Schädeldach von wechselnder Dicke. Im Bereiche der Sägefläche sind die Stirnbeine 6—7 mm dick, die Scheitelbeine 6 mm, das Hinterhauptbein (entsprechend der Protuberantia occipit. int.) 11 mm. Hier ist die Diploë etwas reichlicher, während sonst die Schädelknochen diploëarm oder vollständig kompakt sind. An der Innenfläche des Schädeldaches ein silbergraues, dünnes Lager nicht schneidbaren Osteophyts. Die Gefäßfurchen vertieft. Von den an der Calvaria sichtbaren Nähten zeigt nur die Kranznaht und die hier erhaltene Stirnaht normale Verhältnisse. Die beiden Ossa parietalia berühren sich nur in einer 1 cm langen Strecke am Scheitel, da sowohl in der vorderen wie in der rückwärtigen Hälfte der Pfeilnaht Schaltknochen eingefügt sind. Es befinden sich in der Gegend des Bregma vier untereinander, sowie auch mit den Stirn- und Scheitelbeinen durch zackige Nähte vereinigte Interkalarknochen, während in der Gegend der kleinen Fontanelle 2 Nahtknochen von ungleicher Größe eingeschaltet sind. Die Lambdanaht bis auf 3 cm verbreitert. In dieselbe zahlreiche, verschieden große Schaltknochen eingefügt. Es konnten in der Lambdanaht (nur im Bereiche der Calvaria) 51 Nahtknochen gezählt werden.

In der Gegend der rechten Seitenfontanelle findet sich ein rundlicher, etwa 1 cm großer Defekt im knöchernen Schädeldach. Das Schädelcavum wird hier durch eine derbe bindegewebige Membran verschlossen. Im Bereiche der Nähte ist das Schädeldach dünn, während es in der Mitte der Deckknochen verdickt ist, wodurch namentlich die beiden Scheitelbeine wulstig vorspringen.

An der Schädelbasis die Dura adhärent, in ihren Sinus dunkles, flüssiges und locker geronnenes Blut. Die Innenfläche der Schädelbasisknochen ohne Osteophytauflagerungen. Das Tegmen tympani beiderseits an zwei etwa hirsekorngroßen Stellen verdünnt und durchscheinend. Nach Entfernung der Temporalmuskeln zeigte sich auch eine Verdickung der Keilbeinschuppen, die ähnlich wie die Scheitelbeine, sich wulstig vorwölben. Die Nahtgrenze gegen die Scheitelbeine leicht verbreitert und von einzelnen Schaltknochen durchsetzt.

Die Hypophyse von normaler Größe, etwas unter dem Niveau des Diaphragma sellae turcicae. Die Gefäße an der Hirnbasis zart. Die inneren Meningen mäßig blutreich, leicht abziehbar, zart. Das Gehirn von normaler Konfiguration, die Ventrikel nicht erweitert. Die Gehirnsubstanz von mittlerem Blutgehalte, etwas stärker durchfeuchtet.

Die Rippen zeigen hinsichtlich ihres periostalen Ueberzuges, sowie auch in ihrer Struktur normale Verhältnisse.

Beide Lungen besonders an den Spitzen adhärent, das Lungenparenchym beider Oberlappen, mit Ausnahme der vorderen, leicht gedunsenen Ränder, von schiefergrauen, schwieligen Herden durchsetzt, in denen vereinzelte käsige Knoten und bis über walnußgroße Zerfallshöhlen sichtbar sind. Namentlich sind im rechten Oberlappen die Kavernen zahlreicher und dichter nebeneinander stehend. Die Unterlappen, sowie der Mittellappen deutlich ödematös durchtränkt, enthalten nur spärliche bis höchstens kirschgroße, aus miliaren, konfluierenden Knötchen sich zusammensetzende Verdichtungsherde.

Im Herzbeutel eine geringe Menge hellgelben, klaren Serums. Das Herz klein, sein Fleisch bräunlich, etwas leichter zerreißlich. In den Herzhöhlen locker geronnenes und flüssiges Blut. Die Klappen durchweg zart und schlußfähig. Das Foramen ovale geschlossen. Die Aorta dünnwandig, glatt, ihr Umfang am Arcus 4,5 cm. Auch die Lungenschlagader normal.

Die Trachealschleimhaut leicht gerötet. Die Schilddrüse in beiden Lappen diffus vergrößert, grobkörnig, stark kolloid. Die Länge beider Lappen beträgt 6 cm. Die Epithelkörperchen gewöhnlich groß, braunrot. Tonsillen und Zungenbalgdrüsen nicht vergrößert.

Die weitere Obduktion bestätigte die klinische Annahme einer Perforationsperitonitis: eines der zahlreichen tuberkulösen Geschwüre des Dünn- und Dickdarmes war im Grunde perforiert. Sonst waren Leber und Nieren steatotisch, die Milz leicht vergrößert, schlaff, das Genitale virginell, die Ovarien von gewöhnlicher Größe, mäßig follikelreich, an der Oberfläche mit spärlichen, narbigen Einziehungen versehen.

Es konnten nur einzelne Skeletteile einer genaueren Untersuchung resp. der Mazeration unterworfen werden. Jene Knochen, die schon durch die Weichteile hindurch deutlich aufgetrieben erschienen, waren von einem verdickten, geröteten, nicht allzufest haftenden, mit weiten Gefäßnetzen versehenen Periost überzogen.

…lagerungen waren an den
…en Knochen der Vorderarme
…n den Oberarmknochen, den
…ren die epiphysären Enden
…eist wurden an ersteren die
…e periostalen Auflagerungen
…aphysen daselbst scharf ab-
…h. Die Form der Auflage-
…war an verschiedenen Stellen
…keletteile eine verschiedene.
…den sich sowohl baumrinden-
…angeordnete, kompakte Be-
…Form verschieden großer,
…lmäßig begrenzter, flacher
…, zwischen welchen seichte,
…eriostgefäßen entsprechende
…n verliefen, wie auch umfäng-
…, vollkommen geglättete Auf-
…ngen, vom Aussehen einer



…e und spitze, stalaktitenartige
…satzstellen stärkerer Muskeln
…ch da, wo der Prozeß offenbar
…läge fein porös, sammetartig.
…e nach aufgesägt. Der rechte
…te vollständig sklerosiert, die

Markhöhle war daselbst aufgehoben. Humerus, Femur und Tibia derselben Seite besaßen einen normal weiten, mit teils rotem, teils lipomatösem Knochenmark erfüllten Markraum. Die Corticalis war unter den Auflagerungen zum Teil normal, zum Teil aber erschien sie — besonders in der distalen Hälfte des Oberarm- und Oberschenkelknochens — verdickt, durch schmale Spongiosastreifen wie lamelliert. Die Auflagerungen selbst waren durchwegs durch ähnliche Streifen von der Corticalis getrennt.

Es handelt sich demnach im vorliegenden Falle um jene seltenere Erkrankung des Skelettes, die zuerst E. Bamberger demonstriert und beschrieben hat, und die fast gleichzeitig von P. Marie unter dem Namen „Ostéo-arthropathie hypertrophiante pneumique" geschildert wurde. Der Fall hat mit den meisten der bereits beschriebenen Fälle eine große Aehnlichkeit sowohl in bezug auf das Grundleiden — eine chronische Lungenerkrankung — wie auch in bezug auf das Aussehen und die Verteilung der Knochen- und Weichteilveränderungen. Eine Besprechung dieses Falles rechtfertigen — abgesehen von der verhältnismäßig geringen Zahl der bisher veröffentlichten Obduktionsbefunde — gewisse Eigentümlichkeiten, die ihm einiges Interesse verleihen.

So verweise ich auf das letzterwähnte Verhalten der Corticalis. Wie aus den nebenstehenden Abbildungen zu ersehen ist, zerfällt dieselbe an der Streckseite des Humerus durch zwei Spongiosastreifen, an der des Oberschenkelknochens durch eine Spongiosaschicht in drei resp. zwei Lammellen.

In den meisten mitgeteilten Fällen war der Knochen unter den periostitischen Auflagerungen entweder unverändert oder sklerosiert, seltener wie in einem Falle Lefèbvres rarefiziert. Auch hat M. B. Schmidt darauf hingewiesen, daß gelegentlich die Rinde durch Erweiterung der Haversschen Kanäle dem spongiösen Bau mancher Auflagerungen gleichgemacht wird. Es ist anzunehmen, daß in meinem Falle eine Rarefizierung vorliegt, durch welche die Festigkeit des Knochens keine wesentliche Einbuße erlitten haben dürfte, da die Spongiosalager parallel zur Längsachse verlaufen und der Knochen selbst noch durch die Auflagerungen verstärkt ist. Es könnte aber auch die Annahme berechtigt sein, daß die auf den Längsschnittbildern sichtbare Lamellierung der Corticalis durch ein während der augenscheinlich sehr langen Dauer der Erkrankung sich öfter an diesen Stellen wiederholendes, schubweises Rekrudeszieren des Prozesses bedingt sein könnte, so daß die einzelnen Lamellen ebensovielen Attacken entsprechen würden.

Ferner fällt bei genauerer Betrachtung der Oberschenkelknochen auf, daß der Schenkelhals und der Kopf stark nach vorn sieht, das obere epiphysäre Ende deutlicher als gewöhnlich torquiert ist. Eine Erklärung dieses Verhaltens sowie die Beantwortung der Frage, ob die Torsion mit der bestehenden hyperplastischen Periostitis zusammenhängt, scheint zunächst schwierig zu sein.

In verschiedenen Stadien der Entwicklung dieses Knochens ist bekanntlich der Grad der Torsion ein verschieden hoher. Nach den Untersuchungen von Le Damany sieht der Schenkelknochen beim Fötus medianwärts. Bei Neugeborenen ist der Hals (namentlich infolge der starken intrauterinen Flexion des Oberschenkels) um 30—50° nach vorn abgebogen, um dann eine Detorsion einzugehen. De norma beträgt dann der Torsionswinkel bei Erwachsenen im Mittel 10—12°.

In unserem Falle ist aber der Schenkelhals um etwa 43° nach vorn gekehrt, was dem Torsionswinkel des Neugeborenen gleichkommt.

... Verhalten ein Infantilismus ... tatsächlich an anderen Skelett- ... besonders am Becken ausge- ... ossium pubis auffallend klein, ... entwickelten weiblichen Becken ... haben eine längliche Gestalt ... esser. Die Darmbeinschaufeln

... starke Torsion des oberen ... nochenaffektion im Zusammen-

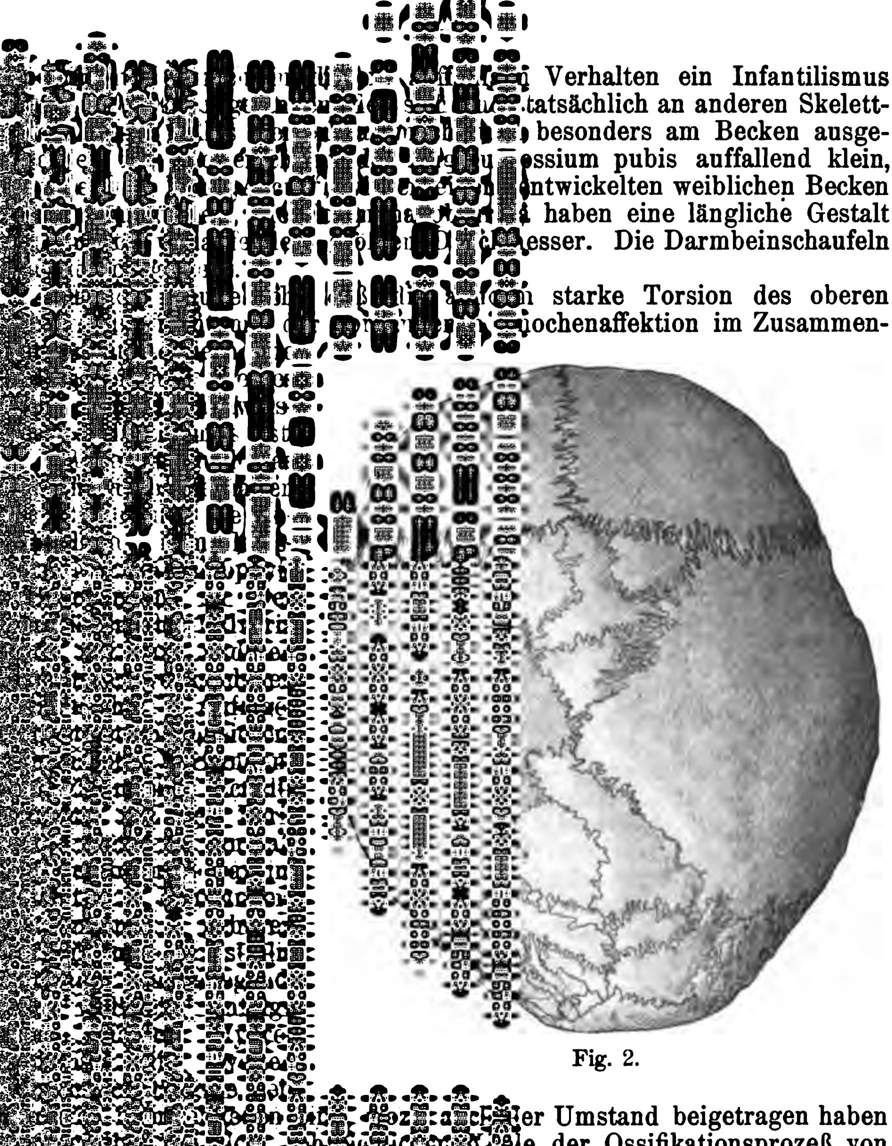


Fig. 2.

... er Umstand beigetragen haben ... le der Ossifikationsprozeß von ... lhafter, retardierter war. Das ... rn nach dem Auftreten zahl- ... tren, deren Lage jetzt noch ... iert ist. Nur in der Gegend ... e Ossifikation vollständig aus-

... daß ein Krankheitszeichen, das ... nartigen Erkrankung gilt, die ... her Kindheit nachweisbar war, ... h des tuberkulösen Lungen- ... eses merkwürdigen Verhaltens ... t werden, daß „seit jeher“ eine ... htet wurde, ein Umstand, der,

wie oben erwähnt, zur Annahme eines vielleicht angeborenen Herzfehlers Veranlassung gegeben hat. Doch lehrte die Nekropsie, daß dies nicht der Fall war, und man muß daher behufs Erklärung der Cyanose zur Annahme vasomotorischer Störungen seine Zuflucht nehmen. Die Cyanose wird aber auch an dem Zustandekommen der Knochenerkrankung mitbeteiligt gewesen sein. Denn wenn auch die chronische Lungentuberkulose in unserem Falle — obwohl sie nur auf beide Oberlappen beschränkt war — zum Knochenprozeß in ätiologischer Beziehung gestanden haben mochte, so wird man mit Rücksicht auf die so vorgeschrittene und ausgedehnte Skeletterkrankung auch annehmen müssen, daß die lange dauernde Zirkulationsstörung einen wichtigen ätiologischen Faktor für die Periostitis hyperplastica abgegeben hat.

LVIII.

Herr L. Aschoff-Freiburg:

Ueber die Berechtigung und Notwendigkeit des Begriffes Isthmus uteri.

Mit Tafel XVIII—XX und 1 Figur im Text.

v. Rosthorn schließt seinen äußerst klaren und vortrefflichen Aufsatz über das untere Uterinsegment in v. Winckels Handbuch mit den Worten: „Der Nachweis des Vorhandenseins einer isthmischen Zone am ruhenden Organ, welche einen Uebergang zwischen Corpus und Collum darstellt (Mangel einer scharfen Schleimhautgrenze, Bestehen einer Uebergangsschleimhaut) dürften am ehesten gewisse Widersprüche in den Befunden erklären und läßt sich erhoffen, daß eine genauere Festlegung des anatomischen Begriffes sowie eine weitere Verfolgung der Veränderungen an diesem Teile in der Schwangerschaft zu einer endgültigen Klärung der komplizierten Frage beizutragen imstande ist.“ Dieser Wunsch, am ruhenden Uterus einen wirklichen Isthmus fest umgrenzen zu können, ist bisher nicht in Erfüllung gegangen oder, richtiger gesagt, der so oft beschriebene Isthmus hat sich bis jetzt kein Bürgerrecht zu erringen vermocht. Trotz zahlreicher und sorgfältiger Arbeiten von anatomischer und gynäkologischer Seite, unter deren Verfasser ich nur die Namen Spiegelberg, Rouget, Sappey, Hofmeier, Werth, Grusdew, Küstner, Veit, Bayer, Rosthorn, Ruge, v. Franqué, v. Herff nenne, ist der Begriff eines Isthmus uteri noch so wenig Allgemeingut der Geburtshelfer und Gynäkologen geworden, daß in dem neuesten Handbuch der Frauenkrankheiten von Hofmeier des Isthmus überhaupt keine Erwähnung geschieht, obwohl Freund jun. Hofmeier den Begründer der Isthmuslehre nennt. Hätte Hofmeier, dessen wichtige Mitarbeit an diesem Problem ich eben schon hervorgehoben, dessen Arbeiten sich aber vorwiegend mit dem schwangeren und puerperalen Uterus beschäftigen, wirklich den Isthmus als integrierenden Bestandteil des ruhenden Uterus betrachtet, so hätte er ihn kaum mit Stillschweigen übergangen. Andererseits lehnt Bayer, dem wir so grundlegende Arbeiten über das untere Uterinsegment verdanken, in

seiner soeben erschienenen Anatomie der weiblichen Geschlechtsorgane einen irgendwie schärfer umgrenzbaren Isthmus für das ruhende Organ ab und läßt nur am jungfräulichen Uterus eine unbestimmte Uebergangsgrenze zwischen Corpus und Collum zu, Isthmus uteri, „von dem es schwer zu sagen ist, welchem der beiden Abschnitte er zugehört". Diesem Verzicht zweier so angesehener Gynäkologen auf den aus ihrer eigenen Mitte hervorgegangenen Vorschlag einer Dreiteilung des ruhenden Uterus kann ich mich um so weniger anschließen, als ich glaube, daß der Wunsch v. Rosthorns in der Tat erfüllbar ist, wenn ich mir auch die Schwierigkeiten nicht verhehle. Ich würde diese Frage vor Ihnen nicht berührt haben, wenn ich nicht mit Veit, Rosthorn und anderen Gynäkologen der Meinung wäre, daß uns eine solche Dreiteilung volle Klarheit über manche physiologische und pathologische Vorgänge an der Gebärmutter bringt und daß sie auch von den pathologischen Anatomen akzeptiert werden muß.

Seit einer Reihe von Jahren habe ich mich daher mit der Frage nach der Existenz eines Isthmus am ruhenden Uterus beschäftigt und habe mich überzeugt, daß ein solcher in der Tat existiert und auch relativ gut begrenzbar ist, so gut wenigstens, wie der Pylorus des Magens, der Ureterenabgang vom Nierenbecken etc., d. h. nicht mathematisch, aber annähernd genau. Es ist selbstverständlich, daß die Enge des Kanalabschnittes, welche beim jungfräulichen Uterus diesem den Namen Isthmus gibt, nicht in jedem Falle allein ausschlaggebend sein kann, denn derselbe ist sehr abhängig von Alter, Geburt, Polypen etc. Nur die histologisch-anatomische Beschaffenheit der Wand wird sichere Merkmale bieten. Ich sage ausdrücklich mikroskopisch-anatomisch, denn die mikroskopische oder makroskopische allein würde uns im Stiche lassen. Das haben schon Werth und andere Gynäkologen genügend betont. Nichts erscheint leichter, als die untere Grenze dieses Engpasses festzustellen. Es ist die Grenzstelle zwischen Cervix- und sogen. Corpusepithel, nicht aber, wie leider immer noch vielfach behauptet wird, die obere Grenze des Arbor vitae. Die Faltenbildungen sind in ihrer Ausdehnung so variabel, daß sie allein niemals zur Grenzbestimmung benutzt werden sollten. Nun ist aber die mikroskopische Grenze zwischen Cervix- und Isthmusschleimhaut auch nicht so scharf, wie vielfach angenommen wird. Vielmehr schieben sich hier, wie Werth, Grusdew, Ruge und Meyer auch hervorgehoben, Cervix- und sogen. Corpusdrüsen ineinander. Die letzteren liegen nach außen von den ersteren, umfassen diese förmlich in einem nach oben sich verjüngenden Trichter. Diese ca. 1 mm lange Uebergangszone kann sich in der Schwangerschaft auf viele Millimeter ausdehnen. Auch diese schmale Uebergangszone hat man als Isthmus bezeichnet, obwohl sie nur den Anfang des Isthmus darstellt. Denn der Isthmus selbst endigt erst viel weiter oben. Diese obere Grenze zu finden, macht am ruhenden Uterus die größten Schwierigkeiten, während dieselbe am graviden und gebärenden Uterus sehr deutlich hervortritt. Die mikroskopische Untersuchung scheint hier zu versagen und nur die anatomische Betrachtung führt zunächst zum Ziel. Es ist diejenige Stelle, welche von den Anatomen bei der äußeren Betrachtung des Uterus als innerer Muttermund bezeichnet worden ist. An dieser Stelle, wo der Gebärmutterschlauch äußerlich leicht eingeschnürt erscheint und die wirkliche Ausladung der Gebärmutter beginnt, wo in der Regel die feste Anheftungslinie des vorderen Peritonealüberzugs liegt, wo die ersten großen Queräste der Uterinarterie in die Muskelsubstanz eintreten, an dieser

Isthmus. Diese Grenze hat schon
rschlag ist leider vergeblich gewesen,
ichtet, in den neuen Auflagen des
Isthmus des Uterus als Grundlage
teren Uterinsegmentes zu charakteri-
ere Grenze als anatomisch gegebene
pisch die Schleimhaut des so be-
orpusschleimhaut aussieht, so lassen
dew gezeigt, sehr charakteristische
Eigentümlichkeiten erkennen. Diese Schleimhaut ist dünner als die Corpusschleimhaut, sie ist reicher an Stützgewebe, häufig ärmer an Drüsen und diese zeigen in vielen Fällen, wie das Bayer und Hegar neuerdings bestätigten, einen charakteristischen Verlauf, indem sie von außen unten nach oben innen gerichtet sind, also gerade umgekehrt verlaufen wie die Cervixdrüsen (Fig. 1). An der Grenze gegen das Corpus dreht sich die Richtung dieser Drüsen allmählich wieder um und die unteren Corpusdrüsen verlaufen wieder von unten innen nach oben außen. Die nicht immer, aber oft relativ spärlichen Drüsen des Isthmus sind, wie das Hegar in seiner Arbeit aus meinem Institut gezeigt hat, sehr leicht zu cystischer Degeneration geneigt.

Auch in der Muskulatur dieses Abschnittes macht sich ein Unterschied gegenüber dem Collum einerseits, dem Corpus andererseits bemerkbar, insofern dieselbe bezüglich des Reichtums an Bindegewebe die Mitte zwischen beiden hält. Ich bin noch nicht in der Lage gewesen, den Aufbau dieser Muskulatur meinerseits unter Prüfung der älteren Angaben von Hoffmann, Ruge,
bestimmen. Halte ich mich aber an
und richte mich nach seinen Abbil-
l XXXVII, so liegt die obere Grenze
ihm die äußere Muskeldraperie des
latur der Cervix beginnt. Dort, wo
ervix beginnt, liegt der anatomische
r der Mitte der ganzen Uterushöhle.
ll entwickelten Uterus Cervixschleim-
ese liegt stets um mehrere mm tiefer.
stimmung des inneren Muttermundes
er ohne Rücksicht auf die anatomisch-
telle als inneren Muttermund bezeich-

net oder ob er die Schleimhaut oder die Muskulatur zur Grenzbestimmung wählt. Die drei fallen in keiner Weise zusammen. Die eine der beiden letzten entspricht der unteren, die andere der oberen Grenze des Isthmus. Er besitzt nach einer größeren Reihe von Untersuchungen am reifen Organ eine Länge von 6—8 mm. Das darüber gelegene Cavum uteri ist durchschnittlich etwas länger wie das darunter gelegene Cavum cervicis (s. Schema auf Tafel XVIII).

Nimmt man nun diesen Isthmus am reifen Organ als bestehend an, gleichgültig, ob er in seiner ganzen Ausdehnung einen wirklichen Engpaß darstellt oder ob er durch Geburten erweitert ist — die Wandung und nicht die Höhlung ist, wie ich Bayer gegenüber betonen muß, das Bestimmende — so fragt sich, ob dieser Isthmus sich erst in der Pubertät entwickelt und ob er im Alter wieder schwindet, und ob dieses nur vorübergehende Auftreten mit eine Ursache seiner erschwerten Anerkennung ist. Darauf lautet die Antwort nein. Der Isthmus ist im Gegenteil derjenige Abschnitt des Gebärmutterschlauches, der am frühesten entwickelt ist und daher am kindlichen Uterus relativ groß erscheint und auch im Alter eine sehr charakteristische Umwandlung erfährt.

Ueber die auffallenden Größenverhältnisse des Isthmus am kindlichen Uterus geben Ihnen vor allem folgende Abbildungen und Zahlen aus der neuesten Hegarschen Publikation Auskunft:

Alter	Außenmaße der einzelnen Abschnitte			Gesamtlänge
	Cervix	Isthmus	Corpus	
5 Wochen	11	5	11	27
1 Jahr	7	8	8	23
$1^1/_4$ „	12	5	10	27
$2^1/_2$ „	12	6	8	26
3 „	10	5—6	9—10	25
$3^1/_2$ „	16	5	6	27
9 „	13	4—5	9	27
11 „	19	6	12	37
13 „	27	5—6	22—23	56
16 „ (Stark in die Länge gezogener Uterus)	25	12	41	78
17 Jahr	22	6	27	55
17 „ (kurz vor d. Tode z. 1. Mal menstruiert)	16	4	20	40
18 Jahr	20	8	33	61
18 „	31	5	36	72
19 „	28	5	27	60
19 „	27	6	28	61
19 „ (Hypoplasie)	21	8	24	53
20 Jahr	16	6	30	52
20 „	21	7	30	58
22 „	29	5	35	69
28 „	28	10	40	78
29 „ (Nullipara)	34	10	34	78
30 Jahr	29	7	38	74

Aus dieser Tabelle ersehen Sie, daß der Isthmus von Anfang an sehr groß ist und im Verhältnis zum Corpus und Collum sehr langsam an Größe zunimmt. Er erreicht schließlich die $1^1/_2$-fache bis 2-fache Größe, während die Cervix um das $2—2^1/_2$-fache, das Corpus um das $2^1/_2—3$-fache

zunimmt. Aus den Zahlen ergibt sich gleichzeitig eine Bestätigung der Angaben Bayers über den vollständigen Stillstand des Uteruswachstums im ersten Dezennium. Andererseits findet sich bezüglich der deutlichen Entwicklung des Isthmus eine bemerkenswerte Uebereinstimmung mit den Angaben von Guyon.

Ich habe andererseits durch Herrn Dr. Ogata die senilen Veränderungen des Isthmus prüfen lassen. Leider war unser Material noch nicht groß genug, um statistisch verwertet werden zu können. Nur ließ sich das eine mit Sicherheit feststellen, daß der Isthmus bis in das hohe Greisenalter hinein erhalten bleibt, ja sogar besonders deutlich in solchen Fällen hervortritt, wo die Schleimhaut des Corpus durch eine sogenannte Apoplexie tief rot gefärbt ist, wie es diese beiden Präparate in einer Ihnen bekannten Weise zeigen. Die Länge des Isthmus bleibt ungefähr die gleiche, wie beim reifen Uterus, während Corpus und Collum sich verkürzen. Nur tritt im höheren Alter wegen Atrophie der Muskelfasern eine besonders deutliche Verschmälerung des Isthmus ein. Die Schleimhaut erleidet im Verhältnis zum Corpus und Collum eine sehr frühzeitige und weitgehende Atrophie mit regelmäßig vorhandener Cystenbildung. Die sogen. Atresie des inneren Muttermundes bei Greisinnen ist in Wirklichkeit eine flächenhafte Verwachsung der Isthmusschleimhaut.

Wenn wir nun den Isthmus als einen während aller Lebensperioden nachweisbaren bestimmten Abschnitt der Gebärmutter kennen gelernt haben, so fragt sich, welche Bedeutung ihm zukommt, ob er auch aus physiologischen Gründen eine besondere Benennung verdient. In der Tat glaube ich, daß dem so ist und daß die physiologischen Eigenschaften erst recht solche Sonderstellung fordern. Von den Beobachtungen am schwangeren und puerperalen Uterus ausgehend haben bereits Hofmeier und Benckiser auch für den ruhenden Uterus eine ihrer Meinung nach sehr kleine Mittelzone angenommen, der eine besondere physiologische Charakterisierung zukomme, und damit wohl im wesentlichen die Umwandlung dieser Zone zum unteren Uterinsegment im Auge gehabt. Doch kommt auch am ruhenden Uterus dem Isthmus seine besondere Bedeutung zu. Während die Cervix das relativ derbe Polster darstellt, mit welchem die Gebärmutter in den Vaginalschlauch eingelassen ist, und dessen charakteristischer Schleimpfropf den Verschluß der Gebärmutterhöhle besorgt, stellt der Isthmus das Scharnier dar, in welchem sich der derbe, nur für die Eieinpflanzung bestimmte Körper der Gebärmutter bewegt, wenn durch innere oder äußere Einflüsse eine solche Bewegung gegen die Cervix notwendig wird. Das normale Corpus sowie die normale Cervix setzen einer Biegung starken Widerstand entgegen, während der Isthmus allein nachgiebig ist. Schon die physiologischen Biegungen finden sich im Gebiet des Isthmus, besonders an seiner oberen Grenze, die pathologischen sind nur ein Ausdruck größerer Schwäche des Isthmusgebietes. Auf die Bedeutung angeborener oder erworbener Isthmusanomalien für solche Lageveränderungen und das charakteristische Verhalten des Isthmus beim Infantilismus kann ich hier nicht näher eingehen, verweise vielmehr auf die Arbeit von Hegar. Die Ueberdehnungen des Isthmus in der Geburt, auf die ich gleich zu sprechen komme, sind wohl als eine wesentliche Ursache der erworbenen Retroflexionen zu betrachten. Der Isthmus ist auch sonst sehr dehnbar, wie sich leicht an prolabierten Uteri erkennen läßt, wo gerade der Isthmus der stärkst verlängerte Teil ist, vorausgesetzt, daß er das Diaphragma pelvis passiert hat (Halban und Tandler).

Diese gerade am prolabierten Uterus deutlich hervortretende Dehnbarkeit des Isthmus macht es an sich schon wahrscheinlich, daß derselbe, welcher ganz der Dehnungszone Dittels entspricht, am schwangeren Uterus zum unteren Uterinsegment wird. Ich habe das in früheren Publikationen zu beweisen gesucht. Es bedurfte eigentlich solchen Beweises kaum, da alle Beschreibungen und Abbildungen so zahlreicher Autoren, die über dieses Gebiet gearbeitet haben, diese Uebereinstimmung erkennen lassen. Der ganze Streit um das untere Uterinsegment ist nur dann begreiflich, wenn man berücksichtigt, daß der eine Autor den inneren Muttermund an die untere Grenze, der andere an die obere Grenze des Isthmus verlegte, beide Parteien also von ungleichen Voraussetzungen ausgingen. Durch den Nachweis der vollen Uebereinstimmung des unteren Uterinsegmentes mit dem Isthmus glaubte ich den Streit aus der Welt geschafft und den berechtigten Standpunkt beider Parteien von ihren Voraussetzungen aus nachgewiesen zu haben. Leider lehnt Bayer, dessen Arbeiten über das untere Uterinsegment gerade bezüglich der oberen Cervixmuskulatur — d. i. nämlich der Isthmus — so wichtige sind, die Uebereinstimmung von unterem Uterinsegment und Isthmus ab.

Ich bedauere diese Differenz mit Bayer, der sich damit auch im Gegensatz zu allen jenen Gynäkologen setzt, welche als anerkannte Grenzen für das untere Uterinsegment die Anheftungsstelle des Peritoneums einerseits, die Cervixschleimhautgrenze andererseits annehmen, die am ruhenden Uterus die Grenze des Isthmus bilden. Ich kann aber auf Grund neuerer Untersuchungen diese volle Uebereinstimmung von Isthmus und unterem Uterinsegment nur aufs neue behaupten. Daß die obere Grenze des Uterinsegmentes mit der vorderen Anheftungsstelle des Peritoneums, also dem anatomischen inneren Muttermund zusammenfällt, wird von den meisten Seiten, auch von Bayer in seiner neuesten Publikation, zugegeben. Sie sehen das sehr schön auch an diesem Präparat eines Uterus im 9. Schwangerschaftsmonat, den ich bei einer Frau, die innerhalb eines Tages an zunehmender Kompression der Medulla durch ein Gliom zugrunde ging, gewonnen habe. Schwierigkeiten macht nur die Bestimmung der unteren Grenze. Dabei muß man sich natürlich fragen, was man als unteres Uterinsegment bezeichnen will. Bezeichnet man damit alles, was vom Gebärmutterschlauch unterhalb des Kontraktionsringes, d. h. des anatomischen inneren Muttermundes eine Erweiterung zeigt und an der Begrenzung der unteren Gebärmutterhöhlung beteiligt ist, so muß man scharf 2 Abschnitte unterscheiden, einen solchen, an dem eine Anheftung der Eihäute stattgefunden hat, und einen solchen, wo das nicht stattgefunden hat. Alle sorgfältig untersuchten Fälle zeigten nun, und auch mein Fall bestätigt das wieder, daß die Anheftung der Eihäute, bewiesen durch die Epithellosigkeit der Schleimhautfläche, genau bis zu jener Grenze reicht, welche von mir als untere Isthmusgrenze bezeichnet worden ist. Hier mischen sich bekanntlich auf 1 mm Cervix- und Isthmusdrüsen. An dieser Uebergangszone macht die Anheftung der Eihäute Halt und man findet an der Stelle, wo das Oberflächenepithel beginnt, noch eine oder einige Isthmusdrüsen, bis die typischen Cervixdrüsen sie ablösen (s. Tafel XIX).

Die von den Eihäuten in Beschlag genommene Partie des unteren Uterinsegmentes entspricht also genau dem Isthmus, normale Verhältnisse vorausgesetzt. Sie stellt den größten Teil des „unteren Uterinsegmentes“ dar. Dann folgt noch eine ganz kurze, wenige Millimeter lange, in ihrer Ausdehnung je nach der Zahl der vorausgegangenen Ge-

burten und dem Stadium der Schwangerschaft wechselnde trichterförmige Zone mit typischer Cervikalschleimhaut, die am Müllerschen Ring in den uneröffneten Teil des Cervikalkanals übergeht. Diese sehr variable, an sich bedeutungslose Mitbeteiligung der Cervix an der Umgrenzung des unteren Segmentes hat zu manchen falschen Schlüssen Veranlassung gegeben. Um volle Klarheit zu schaffen, sollte man fortan von einem Isthmussegment des schwangeren Uterus sprechen, das in der Hauptsache dem alten unteren Uterinsegment, soweit es eben Anheftung der Eihäute zeigt, entspricht. Diese Beschlagnahme des Isthmus durch das wachsende Ei ist aber für die zweite Hälfte der Schwangerschaft sehr charakteristisch und wichtig. Die erst gegen Ende der Schwangerschaft stattfindende Veränderung der Cervix sollte, wie schon oft vorgeschlagen, als „trichterförmige Erweiterung der Cervix" von dem Isthmussegment scharf getrennt gehalten werden. Mit der Anheftung der Eihäute, d. h. mit der Bildung der Eikammer, hat die Cervixschleimhaut nicht das geringste zu tun.

Welche Bedeutung die Beschlagnahme des Isthmus in der zweiten Schwangerschaftshälfte besitzt, läßt sich hier nicht näher erörtern. Nur möchte ich darauf hinweisen, daß der Isthmus, wie es die Fälle von Extrauteringravidität besonders schön zeigen, schon früh an der Schwangerschaftsreaktion, aber in geringerer Weise als das Corpus, teilnimmt, und besonders betonen, daß unter normalen Verhältnissen der Isthmus nicht in die Placentationszone einbezogen wird. Geschieht dies unter pathologischen Verhältnissen, so entsteht das charakteristische Bild der Placenta praevia. Die gewöhnliche Form der Placenta praevia marginalis oder partialis ist nichts anderes als eine Placenta, welche wegen zu tiefer Eieinnistung den ganzen Isthmus mit in Beschlag genommen hat. Während der Geburt entsteht manchmal aus solcher Placenta praevia marginalis oder partialis, wie Hofmeier sehr richtig hervorhebt, durch Auswärtsziehung der hinteren Wand anscheinend eine Placenta praevia totalis.

Eigentlich ist der Streit, ob eine Placentation im unteren Uterinsegment, d. h. im Isthmus, vorkommt, durch den jetzt mehrfach geführten exakten Nachweis von Einwuchern des Placentargewebes in die muskuläre Wand des Collum mit Bildung normaler Placentarstrukturen erledigt, denn wenn die Placenta bis in die Collumwand hinunterwächst, muß sie den Isthmusbezirk erst durchwachsen haben. Dieses Präparat von Placenta praevia totalis (s. Tafel XX), welches ich der Freundlichkeit des Kollegen Kroenig verdanke und welches vom klinischen und anatomischen Standpunkte aus Herr Kollege Pankow noch einer eingehenden Bearbeitung unterziehen wird, bringt von neuem einen positiven Beweis für die völlige Inanspruchnahme des Isthmus durch die Placenta. Durch die Geburt ist das Collum eröffnet, die Placenta ist zwecks Herabholung der Extremität perforiert und durch die Geburt wesentlich verschoben. Trotzdem lassen sich die ursprünglichen Anheftungsstellen recht genau bestimmen und auch hier wieder die Hofmeiersche Ansicht bestätigen, daß aus einer Placenta praevia partialis eine Placenta praevia totalis durch die Geburt und den geburtshilflichen Eingriff künstlich gemacht werden kann. Es zeigt nämlich die mikroskopische Untersuchung, daß an der hinteren Cervixwand, überall dort, wo typische Cervixdrüsen sich befinden, wohl gelegentlich deciduale Reaktion der Schleimhautfalten, wie so häufig, aber keine Anheftung der Eihäute stattgefunden hat, da sich das Oberflächenepithel noch im Gebiet der obersten Cervixdrüse bei *A* nachweisen läßt. Erst in der folgenden Uebergangszone bis *B*, wo die

Isthmusdrüsen auftreten und die Schleimhaut fast völlig decidual verändert ist, beginnt das Oberflächenepithel zu fehlen. Von hier ab müssen also die Eihäute, bezw. die Placenta der Wand angelegen haben. An dieser Uebergangszone zwischen Cervix- und Isthmusdrüsen liegt aber genau übereinstimmend mit den Befunden am vorher gezeigten normalen Präparat die untere Grenze des Isthmus. An der vorderen, weniger gedehnten Cervixwand findet der Uebergang zwischen Cervix- und Isthmusdrüsen bereits bei *C* statt. Hier läßt sich Oberflächenepithel noch in die Uebergangszone hinein bis *D* verfolgen. Dann erst beginnt völlig deciduale Umwandlung der Schleimhaut mit Spongiosabildung und Fehlen des Oberflächenepithels.

Vor allem interessiert die Frage, wo nun die obere Grenze des Isthmus zu suchen ist. An der vorderen Wand läßt sich dieselbe an dem deutlichen Dickerwerden der Wand und dem Auftreten größerer Venenquerschnitte bei *E* leicht bestimmen, an der hinteren Wand, an entsprechender Stelle, wenn auch nicht ebenso deutlich bei *F* nachweisen. Untersucht man nun das Isthmussegment mikroskopisch, so findet sich an der vorderen Wand zwischen *D* und *E* nur mütterliche Decidua; ein Beweis, daß hier eine Placentation, ein wirkliches Einwachsen von Placentargewebe in die Schleimhautschicht nicht stattgefunden hat. Dagegen lassen sich an der hinteren Wand im Bereich zwischen *B* und *F* typische fötale Riesenzellen in den Muskelschichten nachweisen. Die Schleimhaut fehlt im unteren Abschnitt völlig, denn die Placenta ist hier durch die Geburt abgehoben und nach unten verschoben worden. Näher nach *F* zu kommt man an festsitzende Placenta, bei der es merkwürdig ist, daß man trotz erhaltener placentarer Anheftung fast gar keine Schleimhaut nachweisen kann, sondern die fötale Saugplatte der Muskulatur direkt aufliegt, bezw. durch einen Fibrinstreifen mit ihr verbunden ist. Doch ist das Präparat nicht so distinkt färbbar, daß man ein völliges Fehlen der Schleimhaut überall ausschließen kann. Immerhin ist dieselbe, selbst wenn sie vorhanden, sehr gering entwickelt, ein Umstand, der sehr gut durch die relativ geringe Dicke der Isthmusschleimhaut erklärt wird. Da nun der vorn liegende Placentarzipfel die ganze Cervixschleimhaut bedeckt und der in einen Infarkt umgewandelte vordere Placentarrand gerade der Uebergangszone zwischen Cervix und Isthmus aufliegt, so muß ich annehmen, daß der größte Teil des vorderen Placentarlappens ungefähr bis zum Beginn des Randinfarktes ursprünglich im hinteren Isthmusgebiet gesessen hat, der Cervixkanal von lebendem Placentargewebe also nur eben überbrückt war, und erst durch die Verschiebung der hinteren Uteruswand gegen die Placenta umfangreichere Partien derselben im oberen Muttermund fühlbar wurden. Ich glaube mit Hofmeier annehmen zu müssen, daß sich die Placenta in diesem Falle, wo sie sehr tief sitzt und unzweifelhaft die ganze hintere Wand des Isthmussegmentes mit in Beschlag genommen hat, bei ihrem Vordringen gegen den eigentlichen Cervikalkanal förmlich gestaut und auf der abgehobenen Schleimhaut auf die vordere Wand hinübergeschoben hat. Die am weitesten vorgeschobenen Partien sind wegen ungenügender Blutversorgung völlig infarziert. Der kleine, den engen Cervikalkanal überdeckende Teil ist lebensfähig geblieben.

Wie man nun aber auch diese leider nicht mehr genau feststellbaren Lageverhältnisse der Placenta an der vorderen Wand auffassen will, das eine steht fest, daß hier eine Placentation im ganzen Gebiet der hinteren

Isthmuswand bis zur Grenze der Cervikalschleimhaut herunter stattgefunden hat, daß hier also eine typische Placenta isthmica vorliegt, welche nach der ganzen Situation der Placenta auf eine zu tiefe Einnistung des Eies zurückgeführt werden muß. Bei dieser pathologischen Einnistung des Eies im Isthmusgebiet kommt es nun, wie gerade dieses Präparat zeigt, zu einer sehr starken Entwicklung des Gefäßsystems in der Isthmuswand, die sonst in diesem Bezirk nicht beobachtet wird. Es ist begreiflich, daß aus einem solchen veränderten Isthmus, der sich nach der Geburt nur langsam verkleinert, eine langdauernde Blutung erwartet werden muß, ja man muß sich mit Bayer wundern, daß die Verblutung post partum bei einer wirklichen Placenta isthmica nicht noch viel häufiger eintritt.

Wenn ich schließlich andeute, daß die Ruptur des schwangeren Uterus jedenfalls im wesentlichen eine abnorme Verdünnung des Isthmusgebietes zur Voraussetzung hat, so hätte ich die wesentlichen anatomischen, physiologischen und pathologischen Merkmale des Isthmus erwähnt und würde mich freuen, wenn der Isthmusbegriff nach diesen verschiedenen Seiten hin eine Nachprüfung erführe, die nur an einem größeren Material, als mir zur Verfügung steht, ausgeführt werden kann.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel XVIII—XX.

Tafel XVIII. Schema des Uterus nach Bayer (cf. Tafel XXXVI seiner „Entwickelungsgeschichte und Anatomie des weiblichen Geschlechtsapparates") mit den eingezeichneten Uterusabschnitten: Rot — Cavum corporis, Blau — Ithmus, Grün — Uebergangszone, Gelb — Cavum cervicis.

Tafel XIX. Schwangerer Uterus aus dem 9. Monat. Die verschiedenen Abschnitte entsprechend dem Schema Tafel XVIII eingetragen.

Tafel XX. Fall von Placenta praevia. Die verschiedenen Abschnitte entsprechend dem Schema Tafel XVIII eingetragen.

Schlusswort des Vorsitzenden.

Bevor ich die Tagung schließe, drängt es mich, allen, die erschienen, allen, die durch Vorträge und Demonstrationen die Tagung interessant gemacht, vor allem aber den Herren Referenten für ihre wertvollen Referate den wärmsten Dank der Gesellschaft auszusprechen.

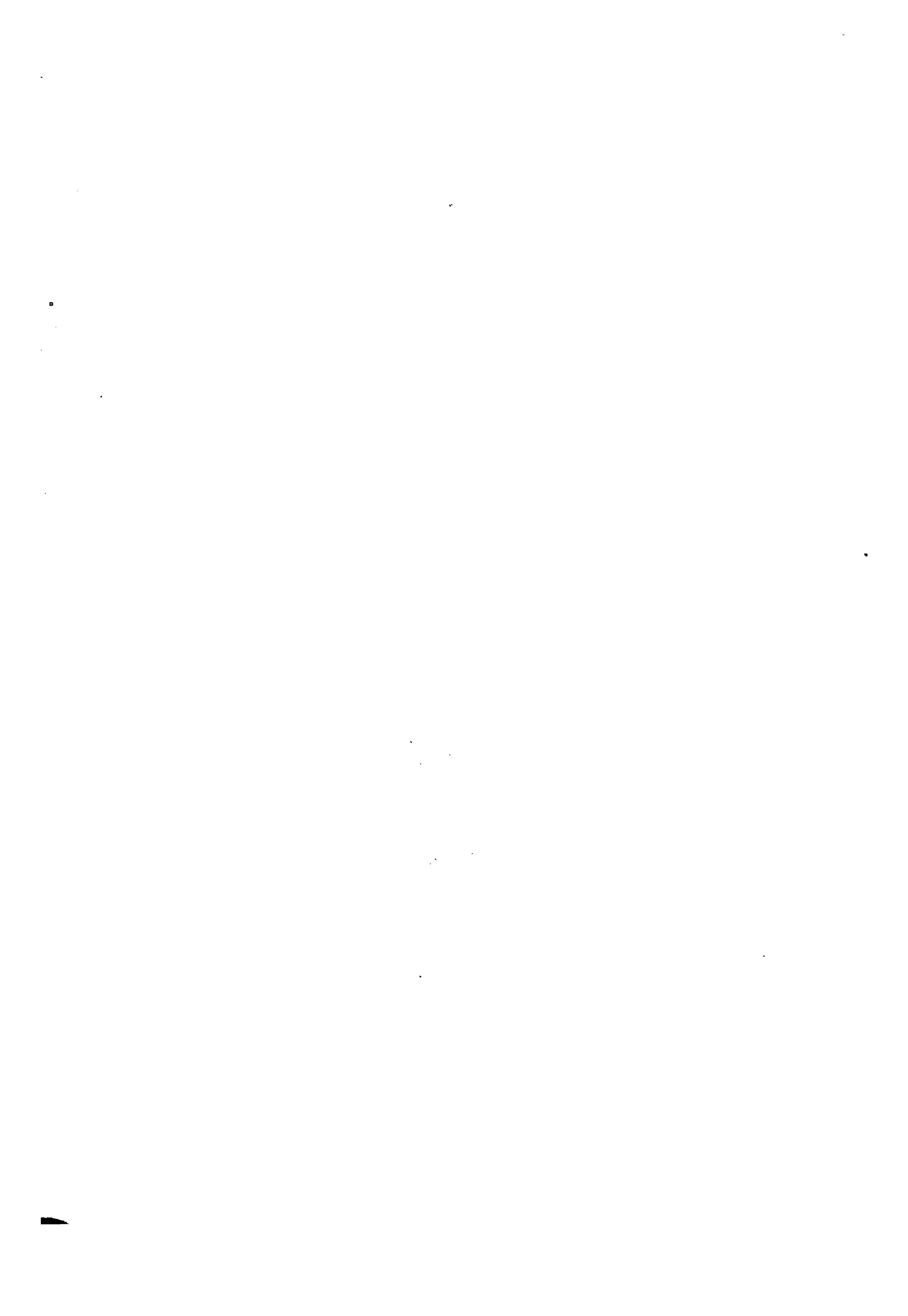
Zahlreiche Anregungen zu weiterer Arbeit werden aus dieser Tagung hervorgehen.

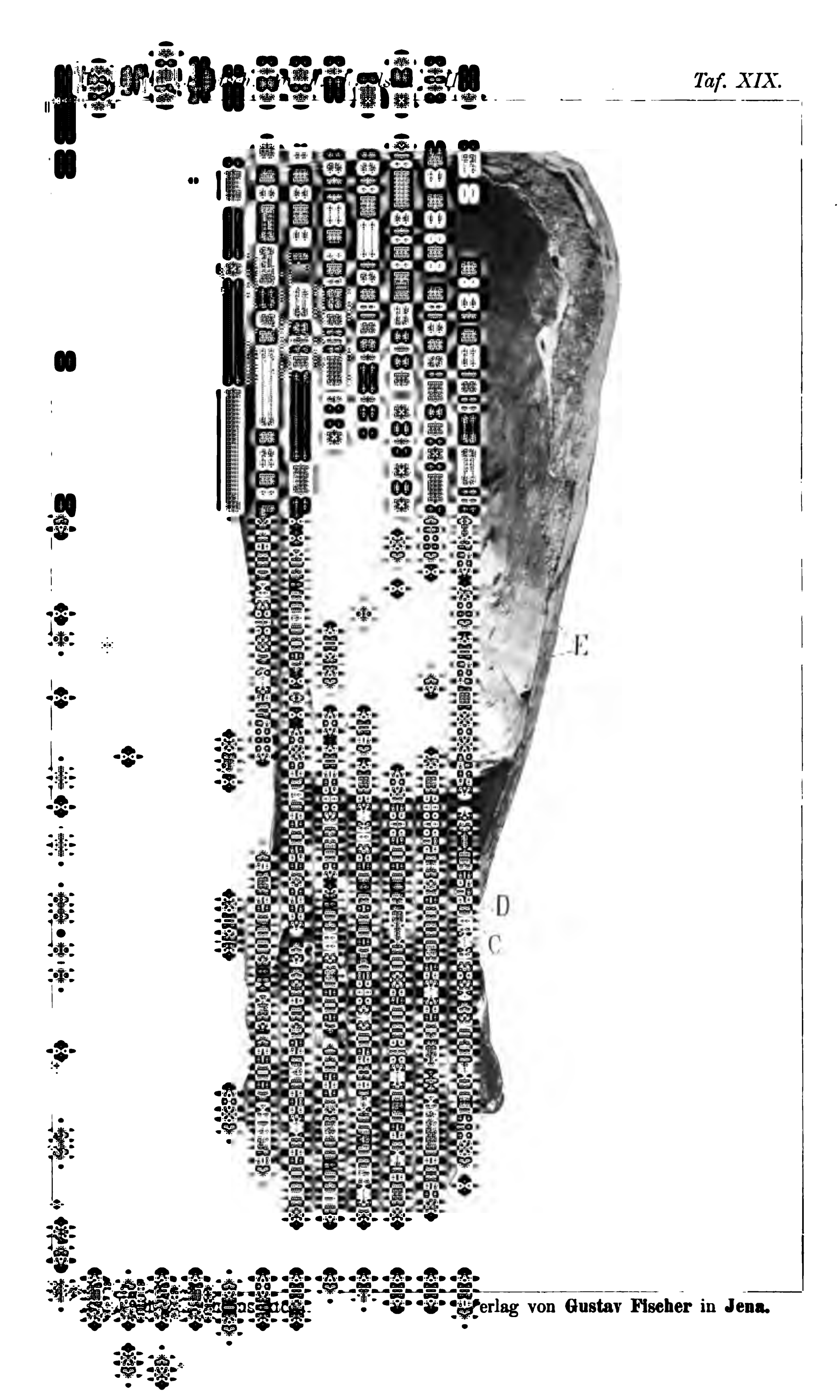
Zum Schlusse gestatten Sie mir noch die Bitte, recht zahlreich in Köln zu erscheinen, um zu zeigen, daß diese Trennung der Tagung zu besserem Zusammenwirken auf der Deutschen Naturforscher- und Aerzte-Tagung führt.

Ich schließe damit die Tagung.

Taf. XVIII.

Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**





Verlag von Gustav Fischer in Jena.

E

D

C

Verlag von Gustav Fischer in Jena.

Albert Thierfelder †.

Am 22. Januar 1908 starb in Rostock der ordentliche Professor für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Dr. Albert Thierfelder. Er war mit der Mecklenburgischen Aerztewelt innig durch eine mehr als 30-jährige Tätigkeit an der Landesuniversität verbunden. Viele mecklenburgische Aerzte verdanken ihm einen großen Teil ihres Könnens, ihm, dem unermüdlichen Lehrer einer Grundwissenschaft der ärztlichen Kunst. Das Andenken Thierfelders wird neben dem seines älteren Bruders in der jetzigen Aerztegeneration Mecklenburgs unerlöschlich fortleben. Nicht minder wird ihm die Universität ein treues Andenken bewahren. Thierfelder war ein unermüdlicher, gewissenhafter Lehrer der akademischen Jugend. Nach besten Kräften arbeitete er daran, seinen Unterricht zu einem fruchtbringenden zu gestalten. Mit Bewunderung sah ich in dem Institutsnachlaß meines verehrten Vorgängers Wandtafeln, die er selbst mit der Brenntechnik auf Holz eingegraben hatte, um sie möglichst haltbar herzustellen. Wer die Zeit opfert, um durch solch' mühseliges eigenes Händewerk dem Unterricht zu nützen, der muß ein Herz voll Begeisterung für die Verbreitung unserer Wissenschaft gehabt haben! — Die außerordentlich liebenswürdige Persönlichkeit Thierfelders, seine vielseitigen Interessen, sein Entgegenkommen, seinen ernsten Charakter rühmen alle, die dem Toten im Leben nahestanden.

Der Lebenslauf, wie er sich dem Fernerstehenden darbietet, ist kurz zusammenzustellen. Der jetzt Heimgegangene wurde am 26. Dezember 1842 als jüngster Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Gottlieb Thierfelder und dessen Ehefrau Sophie Henriette geb. Immisch zu Meißen in Sachsen geboren. Er besuchte die Fürstenschule zu St. Afra in Meißen, bestand 1864 das Abiturientenexamen und bezog darauf die Universität Rostock, woselbst sein älterer Bruder Theodor schon seit einer Reihe von Jahren als innerer Kliniker wirkte. Er studierte weiterhin in Leipzig, an welcher Universität er die Approbation erlangte (Juli 1869). Die Promotion erfolgte am 25. Mai 1870. Seit 1. Juli 1869 war er als Assistent Wagners an der Leipziger medizinischen Poliklinik und am dortigen pathologischen Institut tätig. Er habilitierte sich 1874 für pathologische Anatomie und wurde am 1. Januar 1876 zum außerordentlichen Professor ernannt. Noch im November 1876 wurde er als ordentlicher Professor und Direktor des pathologischen Instituts nach Rostock berufen. Hier hat er bis zuletzt gewirkt. 1883 war er Rektor der Universität.

Sein Andenken wird gesegnet bleiben!

Wissenschaftliche Arbeiten:

1870 Ein Fall von Schweißdrüsenadenom. Inaug.-Diss. Leipzig.
1872 Ueber Anheilung transplantierter Hautstücke. Arch. d. Heilk., Bd. 13.
1873 Ueber multiple Angiome des Dünndarms. Arch. d. Heilk., Bd. 14.
1875 Die Bedeutung der provisorischen Knorpelverkalkung. Arch. der Heilk., Bd. 16.
1872—1881 Pathologische Histologie. 42 Tafeln mit Text. Lief. 1—7. Leipzig 1872—1881.
1895 Hand- und Lehrbücher der menschlichen Pathologie. Lubarschs Ergebnisse d. pathol. Morph. u. Physiol., Bd. 1.

Ernst Schwalbe.

Geschäftssitzung

der Deutschen Pathologischen Gesellschaft,
gehalten am Freitag, den 24. April 1908, früh 8 Uhr im Pathologischen Institut zu Kiel.

1) Vorstandswahl für das Jahr 1909.

Es werden gewählt:

1) als erster Vorsitzender Herr Weichselbaum
2) „ zweiter „ „ Heller,
3) „ Schriftführer „ Schmorl,
4) „ Schatzmeister „ Aschoff,
5) „ Beisitzer „ Hauser,
„ Paltauf,
„ Ribbert,
6) „ Ersatzmann „ Fraenkel.

2) Als Ort der nächsten Tagung wird Leipzig, als Zeit Ostern gewählt.

Satzungen

der Deutschen Pathologischen Gesellschaft.

§ 1.

Die Deutsche Pathologische Gesellschaft hat den Zweck, einen Mittelpunkt für gemeinsame wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Physiologie zu bilden. Die Gesellschaft veranstaltet alljährlich wiederkehrende Tagungen.

§ 2.

Die Tagungen finden in der Regel in einer Universitätsstadt oder in einer anderen Stadt des deutschen Sprachgebietes (Deutschland, Oesterreich, Schweiz) statt, in der sich ein für die Abhaltung der Verhandlungen geeignetes pathologisches Institut (Krankenhaus-Prosektur) befindet.

§ 3.

Die Vorbereitungen für die Tagungen werden vom Vorstand getroffen. Der Termin, bis zu welchem die Vorträge angemeldet sein müssen und ihre Reihenfolge bestimmt der Vorsitzende. Nicht rechtzeitig angemeldete Vorträge dürfen nur mit Zustimmung des Vorsitzenden in die Tagesordnung aufgenommen werden. Die am Orte der Tagung

erforderlichen Vorbereitungen fallen dem hier wohnhaften Fachvertreter im Einvernehmen mit dem Vorsitzenden zu.

§ 4.

In der bei jeder Tagung abzuhaltenden Geschäftssitzung ist die Vorstandswahl und die Wahl des nächstjährigen Versammlungsortes vorzunehmen; es sind ferner alle Gegenstände zu verhandeln, die sich auf die Organisation und Verwaltung der Gesellschaft, besonders auf Aenderung des Jahresbeitrages und der Satzungen beziehen. Hierauf bezügliche Anträge sind zugleich mit der Einladung zu der bevorstehenden Tagung anzukündigen.

§ 5.

Die Vorträge mit Diskussionen werden als „Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft" gedruckt. Vorträge, die von Nichtmitgliedern gehalten worden sind, können nur mit Genehmigung des Vorstandes in die Verhandlungen aufgenommen werden. Die Schriftleitung der Verhandlungen liegt dem Schriftführer oder einem besonderen Redakteur ob. Jedes Mitglied erhält ein Exemplar der Verhandlungen.

§ 6.

Die Mitgliedschaft wird erworben durch schriftliche Anmeldung bei dem Schatzmeister und Zahlung des Jahresbeitrages [1]), die bis zum 1. Februar jeden Jahres zu erfolgen hat. Ein Mitglied, welches trotz zweimaliger Mahnung seitens des Schatzmeisters bis zum 1. Juli des Jahres im Rückstande bleibt, gilt als ausgeschieden.

Das Geschäftsjahr fällt mit dem Kalenderjahr zusammen.

§ 7.

Der Vorstand setzt sich zusammen aus
dem Vorsitzenden,
„ stellvertretenden Vorsitzenden,
„ Schriftführer,
„ Schatzmeister
und 3 anderen Mitgliedern.

Neben den genannten 7 Mitgliedern wird ein Ersatzmann für den Fall des Ausscheidens eines Mitgliedes gewählt.

§ 8.

Die Wahl des Vorstandes wird von den Anwesenden mittels schriftlicher Abstimmung für das nächste Kalenderjahr vorgenommen.

Zur Wahl des Vorsitzenden ist absolute, zu der der übrigen Mitglieder einfache Majorität erforderlich.

Die ausscheidenden Mitglieder sind sofort wieder wählbar. Nur der Vorsitzende darf als solcher nicht in den nächstjährigen Vorstand gewählt werden.

1) Bis auf weiteres 10 M.

Mitglieder der Deutschen Pathologischen Gesellschaft [1]).

Juli 1908.

Ehrenvorsitzender: v. Recklinghausen.

Vorstand [2]):

A. Heller-Kiel, I. Vorsitzender.
P. von Baumgarten-Tübingen, II. Vorsitzender.
G. Schmorl-Dresden, Schriftführer.
L. Aschoff-Freiburg i. B., Schatzmeister.
E. Bostroem-Gießen.
G. Hauser-Erlangen.
H. Ribbert-Bonn.
R. Paltauf-Wien, Ersatzmann.

Mitglieder [3]):

1. Adami, J. G., Prof. d. pathol. Anat. McGill University. Montreal, Kanada.
2. *Albrecht, Heinrich, a. o. Prof., Prosektor am Kaiser Franz Joseph-Spital, Wien.
3. Apolant, Prof., Frankfurt a. M. Institut f. experim. Therapie.
4. Arnold, J., o. Prof. d. pathol. Anat., Wirkl. Geh. Rat, Exzellenz. Heidelberg, Gaisbergstraße 1.
5. *Aschoff L., o. Prof. d. path. Anat. Freiburg i. B.
6. Askanazy, M., o. Prof. d. pathol. Anat. Genf.
7. Aufrecht, Prof., Geh. San.-Rat. Magdeburg, Kaiserstr. 57.
8. Axenfeld, o. Prof., Direktor d. Augenklinik. Freiburg i. B.
9. Babes, V., o. Prof. u. Direktor des Instituts für Pathologie und Bakteriologie, Bukarest.
10. Bardenheuer, Prof., Geh. San.-Rat, Dirig. Arzt am Bürger-Spital. Köln.
11. Barratt, J. O. Wakelin. Blantyre, British Central Africa.

1) Der Doktortitel ist weggelassen worden.
2) Bis 31. Dez. 1908: Vorstand für 1909 s. Geschäftssitzung, p. 324.
3) Stern bedeutet, daß das betreffende Mitglied der letzten Tagung beigewohnt hat.

12. Bayer, R., Assistent am pathol. Institut. Zürich.
13. Bartel, Julius, Assistent am pathol. Institut. Wien IX, Allgem. Krankenhaus.
14. *v. Baumgarten, P., o. Prof. d. pathol. Anat. Tübingen.
15. *Beitzke, H., Prosektor am pathol. Institut. Berlin NW 87, Wullenweberstr. 3.
16. Benda, C., Privatdozent, Prof., Prosektor am städt. Krankenhause Moabit. Berlin, Kronprinzen-Ufer 30.
17. Bendz, H., o. Prof. d. pathol. Anat. Lund.
18. *Beneke, R., o. Prof. d. pathol. Anat. Marburg.
19. Best, Prof., Dresden A., Pragerstraße 16.
20. Bickel, A., a. o. Prof., Assistent am pathol. Institut. Berlin, Kurfürstenstr. 119.
21. Binswanger, o. Prof. d. Psychiatrie, Geh. Med.-Rat. Jena.
22. Blanchard, R., Prof. à la Faculté de médecine. Paris, 226 Boulevard St. Germain.
23. Boddaert, R., o. Prof., Dir. d. med. Univ.-Klinik. Gent, Coupure 46.
24. v. Bollinger, O., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Obermedizinalrat. München, Goethestraße 54.
25. *Borrmann, R., Prof., Prosektor. Braunschweig, Cellerstraße 8.
26. Borst, M., o. Prof. d. pathol. Anat. Würzburg.
27. Bostroem, E., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Gießen.
28. Bouchard, Ch., Prof. à la Faculté de méd., Membre de l'Inst. Paris, 174 Rue de Rivoli.
29. Brandts, C. E., I. Assist. a. d. Prosektur d. Krankenhäuser r. d. Isar. München.
30. Busse, O., Prof., Vorstand d. pathol. Abteilung d. hygien. Instituts Posen.
31. Chiari, H., o. Prof. d. pathol. Anat., Hofrat. Straßburg.
32. Davidsohn, C., Privatdozent, Assistent am pathol. Institut. Breslau.
33. Deetjen, Institut für Krebsforschung. Heidelberg.
34. Delbanco, E., Hamburg, Ferdinandstr. 71.
35. *Dietrich, A., a. o. Prof., Prosektor am Krankenhaus Westend und Leiter des städt. bakt. Untersuchungsamtes. Charlottenburg, Bismarckstr. 61.
36. Dinkler, Prof., Leit. Arzt am Luisen-Hospital. Aachen.
37. Döhle, a. o. Prof. der pathol. Anat. Kiel.
38. *Dürck, H., a. o. Prof. u. Assistent am pathol. Institut. München Schubertstr. 21.
39. Eber, Professor, Direktor d. tierärztl. Hochschule. Leipzig.
40. Eberth, C., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Halle a. S. Stefanstraße.
41. Ebstein, W., o. Prof. d. inn. Medizin, Geh. Med.-Rat. Göttingen, Weenderstr. 8.

42. Ehrlich, P., Geh. Med.-Rat, Prof., Direktor des Instituts f. experim. Therapie. Frankfurt a. M.
43. v. Eiselsberg, Frhr., o. Prof. der Chir., Dir. d. 2. chir. Klinik. Wien I, Mölkerbastei 5.
44. Ellerman, V., I. Assistent am kgl. Frederiks Hospital, Abteil. A.,
45. Enderlen, o. Prof. d. Chir. Würzburg.
46. Eppinger, H., o. Prof. d. pathol. Anat., Hofrat. Graz, Goethestraße 8.
47. Ernst, P., o. Prof. d. pathol. Anat. Heidelberg.
48. Ewald, C. A., a. o. Prof., Geh. Med.-Rat, Dirig. Arzt am K. Augusta-Hospital. Berlin W, Rauchstr. 4.
49. *Fahr, Prosektor am Hafen-Krankenhaus. Hamburg.
50. Fibiger, J., o. Prof. d. pathol. Anatomie. Kopenhagen, Kronprinzessingade 40.
51. Fischer, B., Privatdozent, Prosektor am Friedrich-Augusta-Hospital. Bonn, Brückenstr. 1.
52. Fleischhauer, San.-Rat. Düsseldorf, Viktoriastr. 17.
53. Foà, Pio, o. Prof. d. pathol. Anat. Turin, Via Esposizione 15.
54. *Fränkel, E., Prosektor des neuen allgem. Krankenhauses. Hamburg-Eppendorf, Alsterglacis 12.
55. Friedrich, O. L., o. Prof., Geh. Med.-Rat, Direktor der chir. Klinik. Marburg a/L.
56. Fritsch, H., o. Prof. d. Gynäkologie, Geh. Med.-Rat. Bonn.
57. Fujinami, A., Prof. Kyoto, Japan.
58. Gaylord, Harvey R., Director of the State Patholog. Laboratory, University Buffalo, N. Y., 113 High Street.
59. Geipel, Prosektor am Johannstädter Krankenhaus Dresden.
60. v. Genersich, Hofrat, o. Prof. Budapest X, Delejuteza 19.
61. *Ghon, A., a. o. Prof., Assistent am pathol. Institut. Wien IX.
62. *Gierke, E., Privatdozent, Prosektor am städt. Krankenhaus in Karlsruhe.
63. Graupner, z. Z. Berlin-Charlottenburg, Bleibtreuttr. 19.
64. Grawitz, P., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Greifswald.
65. v. Hansemann, D., Prof., Geh. Med.-Rat, Prosektor. Berlin, Grunewald, Winklerstr. 27.
66. Hart, C., Prosektor am Krankenhaus Schöneberg bei Berlin.
67. Hauser, G., o. Prof. d. path. Anat. Erlangen.
68. Hedinger, E., o. Prof. d. pathol. Anat. Basel.
69. Helly, Privatdozent f. pathol. Anat. Prag, II. deutsches pathol.-anat. Institut.
70. *Heller, A., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Kiel.
71. *Henke, F., o. Prof. d. pathol. Anat. Königsberg i. Pr.
72. Herxheimer, Prosektor am städt. Krankenhaus in Wiesbaden, Elisabethenstr. 31.

73. Heyder, Assistent a. d. chirurg. Universitätsklinik. Marburg L.
74. v. Hibler, E., Privatdozent u. Assistent am Institut f. pathol. Anat. Innsbruck, Weinhardgasse 1.
75. v. Hippel, a. o. Prof. d. Augenheilkunde. Heidelberg.
76. Homén, E. A., o. Prof. d. pathol. Anat. Helsingfors.
77. Hübschmann, P., Assistent am pathol. Institut. Genf.
78. Hueter, Prosektor am städt. Krankenhaus in Altona.
79. Jacobsthal, E., I. Assistent am Senkenbergschen pathol.-anat. Institut. Frankfurt a. M.
80. Jaeger, A., Tierarzt. Frankfurt a. M., Wolfgangstr. 94.
81. Joannovicz, Georg, Privatdozent. Wien IX 3, Schwarzspanierstraße 20.
82. Joest, Medizinalrat, o. Prof. d. pathol. Anat, a. d. Kgl. Tierärztlichen Hochschule Dresden.
83. *Jores, L., Prof. a. d. Akademie f. prakt. Medizin. Köln-Lindenthal, Bachemerstraße 100.
84. Kaiserling, K., Prof., Kustos am pathol. Institut. Charlottenburg, Weimarerstraße 17.
85. Karakascheff, K. Iv., Sofia, Bulgarien, Ulitza Zar Schischmann 38.
86. Katsurada, F., Prof. an d. Kais. japan. med. Akademie Okayama, Japan.
87. Kaufmann, E., o. Prof. d. pathol. Anat. Göttingen.
88. Klebs, E., Prof. Berlin W, Fasanenstr. 68.
89. Klotz, O., Privatdozent an der Mc. Gill. University. Montreal.
90. Knierim, H., Sanitätsrat. Kassel, Wilhelmstr. 5.
91. *Koch, M., Prosektor am städt. Krankenhaus Am Urban. Berlin.
92. Kockel, R., a. o. Prof. d. gerichtl. Medizin. Leipzig, Albertstr.
93. König, Fr., o. Prof. d. Chir., Geh. Med.-Rat. Grunewald-Berlin, Hagenstr. 11a.
94. Kohn, H., Prosektor an dem Krankenhaus der jüdischen Gemeinde. Berlin W 62, Bayreutherstr. 42.
95. Kraemer, C., Arzt am Sanatorium Böblingen-Württemberg.
96. Kraus, Fr., o. Prof. d. inn. Medizin, Geh. Med.-Rat. Berlin NW 23, Brücken-Allee 7.
97. v. Krehl, L., o. Prof. d. inn. Medizin, Geh. Med.-Rat. Heidelberg.
98. Kretz, R., o. Prof. d. pathol. Anat. Prag.
99. Kromayer, Prof. Berlin, Lützowstr. 89.
100. Krompecher, E., Prof. d. pathol. Anat. Budapest.
101. Krückmann, E., Prof., Direktor d. Augenklinik. Königsberg i. Pr.
102. Kuestner, O., o. Prof., Geh. Med.-Rat, Direktor d. Frauenklinik. Breslau XVI, Maxstraße 5.
103. Kuhn, C. H., o. Prof. d. pathol. Anat. Amsterdam, Oosteende 15.
104. Külbs, Privatdozent für innere Medizin. Kiel.

105. Lange, Harburg.
106. Langhans, Th., o. Prof. d. pathol. Anat. Bern.
107. Leith, W. J. C., Prof. of Pathology and Bact. University of Birmingham.
108. Lewin, Assistent am Krebsinstitut der Charité. Berlin.
109. Lexer, E., o. Prof. d. Chirurgie. Königsberg.
110. v. Leyden, E., o. Prof. d. inneren Medizin, Geh. Rat, Exc. Berlin W, Bendlerstraße 30.
111. *Loehlein, M., Privatdozent, Assistent am pathologischen Institut Leipzig.
112. Looser, E., Assistent an der chirurg. Klinik in Heidelberg.
113. *Löwenstein, C., Assistent am pathol. Institut. Zürich.
114. Löwit, M., o. Prof. d. allgem. Pathol. Innsbruck.
115. *Lubarsch, O., Prof. d. pathol. Anat. an d. Akademie f. Medizin in Düsseldorf.
116. Lucksch, Fr., Prosektor am Landeskrankenhaus in Czernowitz.
117. Lüpke, F., Prof. d. pathol. Anat. an der tierärztl. Hochschule. Stuttgart.
118. MacCallum, W. G., Assoc. Prof. of Pathol. Baltimore, Johns Hopkins University.
119. Mallory, F. B., Assistent Prof. of Pathol. Harvard med. School. Boston U. S., 688 Bryhton Str.
120. Manasse, a. o. Prof. Straßburg i. E., Herderstraße 2.
121. *Marchand, F., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Leipzig, Göthestr. 6.
122. *Marckwald, Prosektor am städt. Krankenhaus Barmen.
123. Maresch, R., Prosektor am Rudolfspital. Wien.
124. Martinotti, G., o. Prof. d. pathol. Anat. Bologna.
125. Meltzer, S. J., New York, 107 W 122. Str.
126. *Merkel, H., Privatdozent, Assistent am pathol. Institut. Erlangen.
127. *Meyer, Robert, Berlin W., Kurfürstendamm 29.
128. Miller, James, Assistent Lecturer in Path. and Bacter. University Birmingham.
129. Miller, Professor of Pathology University Columbia, Missouri.
130. *Mönckeberg, J. G., Privatdozent, Assistent am pathol. Institut. Gießen.
131. Monti, A., Professor, Pathol. Institut Pavia.
132. Morpurgo, B., Prof. d. allgem. Pathol. Turin, Corso Vittorio Emanuele oltre Po 6.
133. Most, A., Primärarzt des St. Georgs-Hospital. Breslau V, Schweidnitzer Stadtgraben 14.
134. Mühlmann, M., Prosektor am Krankenhaus des Naphtaindustriellen-Verbandes. Balachany, Baku.
135. Muir, R., Prof. of Pathology. Glasgow.

136. Müller, F., o. Prof. d. inneren Medizin. München, Bavaria-Ring 6.
137. Müller, W., o. Prof. d. Chir. Rostock.
138. Nagayo, aus Tokio, Japan.
139. Nauwerck, C., Prof., Direktor des pathologisch-hygienischen Instituts. Chemnitz, Enzmannstr. 15.
140. Neisser, A., a. o. Prof., Direktor d. dermatol. Klinik, Geh. Med.-Rat. Breslau, Fürstenstr. 112.
141. Neumann, E., Prof. emer., Geh.-Med.-Rat. Königsberg i. Pr.
142. Oberndorfer, S., Privatdozent und Prosektor am Krankenhause r. d. Isar. München, Prinzregentenstr. 48.
143. Oestreich, R., Prosektor am Augusta-Hospital. Berlin W, Hohenzollernstr. 17.
144. *Orth, J., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Berlin, Grunewald, Humboldtstraße 16.
145. Ostertag, Prof., Berlin NW 23, Claudiusstr. 3.
146. Pässler, a. o. Prof. Dresden, Hähnelstr. 18.
147. Paltauf, R., o. Prof. d. pathol. Histologie u. allgem. Pathologie. Wien VIII, Floriangasse 2.
148. Pappenheim, Charlottenburg, Giesebrechtstraße 20.
149. Pappenheimer, Bellevue-Hospital New-York.
150. Pearce, Richard Mills, Director of Bender Laborat. Med. School. Albany, N. Y., 222 Street.
151. Pfannenstiel, o. Prof. d. Gynäkologie, Geh. Med.-Rat. Kiel.
152. Pick, L., Privatdozent, Prosektor am Krankenhaus Friedrichshain. Berlin NW 6, Philippstr. 21.
153. Plehn, A., Prof., Dirig. Arzt am städt. Krankenhaus Am Urban. Berlin W., Kleiststr. 22.
154. Plimmer, H. G., London NW, 3 Hall Road.
155. Pol, R., Assistent am pathol. Institut. Heidelberg.
156. Pommer, o. Prof. d. pathol. Anat. Innsbruck.
157. Ponfick, E., o. Prof. d. pathol. Anat., Geh. Med.-Rat. Breslau XVI, Novastraße 3.
158. Prudden, Mitchel, T., Department of Pathology, College of Physicians and Surgeons, New York, 437 West 59. Street,
159. *Prym, P., Assistent am pathol. Institut. Bonn.
160. *Quensel, U., o. Prof. d. pathol. Anat. Upsala.
161. Quinke, Geh. Med.-Rat, Prof. d. inneren Med. Kiel.
162. v. Recklinghausen, F., Prof. emer. Straßburg i. E., Herderstr.
163. *Reddingius, R. A., o. Prof. d. pathol. Anat. Groningen.
164. Reger, E., Generaloberarzt. Potsdam, Humboldstr. 1.
165. Reinhardt, A., wissensch. Oberarzt am Krankenhaus Gülhave, Konstantinopel.
166. Reuter, Kreisphysikus. Hamburg, Hafenkrankenkaus.

167. Ribbert, H., o. Prof. d. pathol. Anat. Bonn.
168. Richter, o. Professor, Geh. Med.-Rat. Breslau, Kaiser Wilhelmstraße 115.
169. Rievel, H., Professor. Hannover, Detmoldstr. 3.
170. Riedel, o. Prof. d. Chir., Geh. Med.-Rat. Jena.
171. v. Rindfleisch, E., Prof. emer., Geh.-Rat. Würzburg.
172. Risel, W., Professor, Vorstand d. path.-bakt. Instituts am Kgl. Krankenhaus in Zwickau.
173. Rischpler, A., Karlsruhe, Kaiserstr. 187.
174. Rodler-Zipkin, Frau Rahel, Nürnberg, Bankgasse 2.
175. Rosenbach, Assistent a. d. chirurg. Univers.-Poliklinik. Berlin NW. 6, Luisenplatz 12.
176. Rosenblatt, W., Dirig. Arzt des Landkrankenhauses. Kassel.
177. Rosenthal, W., Erlangen, z. Z. Göttingen, hygien. Inst.
178. *Rössle, Robert, Privatdozent. München, Hermann Schmidtstr. 5.
179. Rothberger, J., Prof., Assistent am Institut f. exper. Pathol. Wien IX, Allgem. Krankenhaus.
180. Ruge, C., Prof., Geh. San.-Rat. Berlin W., Jägerstr. 61.
181. Saigo aus Japan. Berlin, Virchow-Krankenhaus.
182. *Saltykow, S., Privatdozent d. pathol. Anat. St. Gallen, Bergstraße 8.
183. Scheel, V., Privatdozent, Prosektor am Kommunalspital. Kopenhagen.
184. Schlagenhaufer, F., a. o. Prof., Prosektor am k. k. Elisabeth-Spital. Wien XIV, 8.
185. Schmaltz, Geh. Med.-Rat, Oberarzt a. städt. Krankenhaus Wachwitz bei Dresden.
186. *Schmidt, M. B., o. Prof. d. pathol. Anatomie. Zürich.
187. Schmincke, A., Privatdozent und I. Assist. am pathol. Institut der Univers. Würzburg.
188. *Schmorl, G., Prof., Geh. Med.-Rat, Prosektor am Stadtkrankenhaus Dresden-Friedrichstadt. Dresden-N., An der Falkenbrücke 4.
189. Schottelius, Höchst a. M., Farbwerke, Bakt. Abt.
190. Schneider, P., Assist. am pathol. Institut. Heidelberg.
191. Schridde, H., Privatdozent, Assistent am pathol. Institut Freiburg.
192. v. Schrötter, H., Wien IX, Mariannengasse 3.
193. *Schultze, W. H., Privatdozent, Assistent am pathol. Institut Göttingen.
194. Schütz, Prof. an der tierärztl. Hochschule, Geh. Reg.-Rat. Berlin, Luisenstr. 56.
195. Schumann-Leclercq, Karlsbad.
196. Schwalbe, E., o. Prof. der pathol. Anat. Rostock.
197. Seckel, Ernst, Assistent am pathol. Institut. Jena.

198. Senator, H., o. Prof. d. inneren Med., Geh. Med.-Rat. Berlin NW, Bauhofstr. 7.
199. Shattock, Joint Lecturer on Pathology and Bacteriology St. Thomas Medical School. Pathological Curator of the Hunterian Museum, Royal College of Surgeons, Lincoln's Inn Fields. London.
200. *Simmonds, Prosektor am Krankenhaus St. Georg. Hamburg, Johns-Allee 50.
201. Soltmann, O., o. Hon.-Prof. und Geh. Med.-Rat, Direktor des Kinderkrankenhauses. Leipzig, Dorotheenstr. 4.
202. Stern, R., o. Prof., Direktor der med. Poliklinik. Breslau.
203. *Sternberg, C., Privatdozent, Prosektor am allgemeinen Krankenhause Brünn.
204. Stilling, H., o. Prof. d. pathol. Anat. Lausanne.
205. Stintzing, Geh. Rat, o. Prof. d. inneren Medizin. Jena.
206. *Stoerk, O., Prof., Assistent am pathol. Institut, Prosektur d. k. k. allg. Krankenhauses. Wien.
207. *Stroebe, H., Prof., Prosektor am städt. Krankenhaus. Hannover, Herrnhäuser Kirchweg 17.
208. Sundberg, C., Prof. d. Pathol. Stockholm, Vest mannagatan 4.
209. Teutschländer, O., 2. Arzt der Anstalt Bellelay, Schweiz.
210. Thoma, R., em. Prof. d. pathol. Anatomie. Heidelberg.
211. *Thorel, Ch., Prosektor am städt. Krankenhaus. Nürnberg.
212. Tillmanns, a. o. Prof. d. Chir., Geh. Med.-Rat, Generalarzt à la suite. Leipzig, Wächterstr. 30.
213. Tilp, A., Assistent am pathol. Institut. Straßburg i. Els.
214. Trendelenburg, o. Prof. der Chir., Geh. Med.-Rat. Leipzig, Königstr. 33.
215. Unna, P. G., Prof., Hamburg, Große Theaterstr. 31.
216. Verocay, José, I. Assistent am deutschen pathol. Institut Prag.
217. *Versé, Max, I. anatomischer Assistent am pathol. Institut Leipzig.
218. Vestberg, o. Prof. d. pathol. Anat. Upsala.
219. Waldeyer, o, Prof. d. Anat., Geh. Med.-Rat. Berlin NW 6, Luisenstr. 56.
220. Walkhoff, Prosektor am Kreiskrankenhause Groß-Lichterfelde, Knesebeckstr. 8a.
221. Walz, Med.-Rat, Prosektor am Katharinen-Spital. Stuttgart.
222. Wasilewski, Prof., Krebsinstitut Heidelberg.
223. Weichselbaum, A., o. Prof. d. pathol. Anat., Hofrat. Wien IX, Liechtensteinstr. 43.
224. Weintraud, Prof., Direktor d. inneren Abt. d. städtischen Krankenhauses. Wiesbaden.
225. Werth, Prof. emer., Geh. Med.-Rat. Bonn.
226. Westenhoeffer, Prof. d. pathol. Anat. Santiago in Chile, Pathol. Institut.

227. Wilke, Städtisches Krankenhaus Kiel.
228. *Winkler, a. o. Professor und Assistent am pathol. Institut. Breslau II, Palmstr. 14.
229. Wright, J. H., Director of the Clinical Pathol. Laboratory, Mass. General Hosp. Boston. Mass.
230. Wysokowicz, W., o. Prof. d. pathol. Anat. Kiew.
231. *Zieler, Privatdozent. Breslau XVI, Maxstr. 1.

Durch den Tod ausgeschieden:

Thierfelder, A., o. Prof. d. pathol. Anat. Rostock.
Albrecht, E., Prof., Vorsteher von Senckenbergs pathol. Institut. Frankfurt a. M.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. — 3367

[illegible]ungen

[illegible]

[illegible]en

[illegible] Gesellschaft

[illegible] Vorstandes

[illegible]eitigen Schriftführer

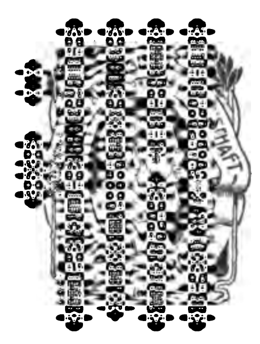
[illegible] Dresden

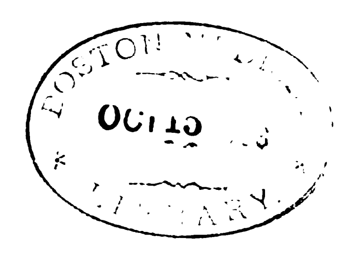
[illegible]ung

[illegible]—25. April 1908

[illegible]008

[illegible]guren im Text





[illegible]

[illegible]av Fischer

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena. 3409

